Zur Strahlentherapie des Nasopharynxkarzinoms
— Behandlungsergebnisse und Optimierungskriterien —

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Norbert Leipner
aus Drevenack

Bonn 1980

Zur Strahlentherapie des Nasopharynxkarzinoms
— Behandlungsergebnisse und Optimierungskriterien —

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Norbert Leipner
aus Drevenack

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Frommhold

2. Gutachter: Prof. Dr. H. Bergeder

Aus der Radiologischen Klinik der Universität Bonn

Direktor: Professor Dr. med. Peter THURN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen lieben

E L T E R N

zum Dank

gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546506_0035

I N H A L T

1.	Einleitung	7
1.1.	Formulierung des Arbeitsthemas	7
1.2.	Physikalische und biochemische Grundlagen	7
1.3.	Anatomische Grundlagen	13
1.4.	Morbiditäten des Nasopharynxkarzinoms	17
1.5.	Ätiologische Faktoren	19
2.	Retrospektiver Teil	20
2.1.	Vorstellung des eigenen Krankenguts	20
2.2.1.	Allgemeine Symptomatik und Ausbreitungswege des Tumors	23
2.2.2.	Lymphogene Metastasierung	27
2.2.3.	Paraneoplastische Syndrome	29
2.3.	Symptomatik des eigenen Patientenguts	29
2.3.1.	Erstsymptome	29
2.3.2.	Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose	30
2.3.3.	Diagnoseverzögerung	33
2.3.4.	Hämatogene Metastasierung	34
2.4.	Zweitmalignome	36
2.5.	Histologie	37
2.6.	Quantifizierung des Merkmals Tumorausdehnung	41
2.6.1.	T N M - System	41
2.6.2.	Stadieneinteilung	42
2.6.3.	Einteilung des eigenen Patientenguts in das T N M - System	43
2.7.	Prüfung auf Unabhängigkeit von lokaler Tumorausdehnung und dem Ausmaß der lymphogenen Metastasierung	44
2.8.1.	Lokalisation der Tumoren im Nasenrachen	45
2.8.2.	Tumorursprung	48
2.9.	Therapie	49
2.9.1.	Strahlentherapie des Primärtumors	49
2.9.2.	Strahlentherapie der zervikalen Lymphabflußwege	51

2.9.3.	Therapie des eigenen Patientenguts	52
2.10.1.	Nominaldosis und Standardnominaldosis	53
2.10.2.	Gefährdete Organe	55
2.10.3.	Therapienebenwirkungen bei den eigenen Patienten .	57
2.11.	Behandlungsergebnisse	58
2.11.1.	Vorschlag zur Korrektur der "tatsächlichen" Überlebenszeiten	59
2.11.2.	Darlegung der Behandlungserfolge, Vergleich mit Literaturangaben	62
2.11.3.	Vorstellung einer besseren Methode, Therapieergebnisse zu bewerten	70
2.12.	Rezidive	74
2.12.1.	Lymphknotenrezidive	74
2.12.2.	Lokalrezidive	74
3.1.	Bewertungskriterien für Bestrahlungspläne	75
3.2.	Vorstellung von 11 Feldanordnungen	76
3.3.	Ermittlung der Isodosenlinien	78
3.4.	Diskussion der Pläne	91
3.5.	Ergebnis	99
	Zusammenfassung	100
	Literaturverzeichnis	102
	Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1. Formulierung des Arbeitsthemas

Wie bei den meisten Tumorkrankheiten so ist auch beim Nasopharynxkarzinom das gesamte Spektrum der Ätiologie und Pathogenese noch nicht erfaßt. Das Wissen über den Entstehungsmechanismus beschränkt sich lediglich auf Einzelheiten, auf Mosaiksteinchen, deren Zusammenfügen zu dem gesuchten Gesamtbild bis jetzt noch nicht gelungen ist. Demnach kann man bei keiner der üblichen Behandlungsmethoden von einer kausalen Therapie sprechen.
Zur Zeit besteht lediglich die Möglichkeit, auf der Basis theoretischer Überlegungen Behandlungskonzepte aufzustellen, deren Wirksamkeit dann an Patientenkollektiven erprobt werden muß. Insofern fordert jede therapeutische Maßnahme bei Tumorkranken eine Erfolgskontrolle.
Ziel und Zweck dieser Arbeit ist es, am Beispiel des Nasopharynxkarzinoms eine Analyse des Therapieerfolges durchzuführen und aus den gewonnenen Erkenntnissen eine Optimierung des Therapieschemas anzustreben.

1.2. Physikalische und biochemische Grundlagen

Ziel der Strahlentherapie:

Allem vorweg steht der Wunsch, "maligne" Tumorzellen unter weitestgehender Schonung des gesunden Gewebes zu zerstören. Strahlen sollen die dazu nötige Energie liefern. Man kann Strahlen unter anderem nach ihrem liniaren Energietransfer (LET) unterscheiden.
(LET = Energieabgabe entlang des Weges beim Durchtritt durch Materie)
α - Strahlen, Protonen und schwere Teilchen zählen zu den dicht ionisierenden Strahlen. Ihr LET ist hoch. Wegen der geringen Halbwertschichtdicke eignen sie sich besonders zur Behandlung von Tumoren auf der Körperoberfläche. Strahlen mit geringem LET, d.h. locker ionisierende Strahlen wie Kobalt-60- oder ultraharte Röntgenstrahlen, haben bei gleicher Energie eine größere Eindringtiefe als dicht ionisierende Strahlen. Sie eignen sich deshalb gut zur Behandlung von Tumoren im Körperinneren.

Quellen ionisierender Strahlen:

1. Radioaktiver Zerfall: (74)

Im strahlentherapeutischen Bereich dient vor allem das Kobalt-60-Isotop als Quelle der ionisierenden Strahlen. Beim Zerfall dieses radioaktiven Mutternuklids entsteht bei der Umwandlung eines Neutrons in ein Proton ein β^- - Teilchen mit einer Energie von 0,31 MeV. Dabei geht $^{60}_{27}Co$ in $^{60}_{28}Ni$ über. Die entstehenden Tochterkerne gehen vom angeregten Zustand in den Grundzustand über und geben dabei Energie in Form von γ - Quanten ab, die als Linienspektrum mit einer Energie von 1,17 und 1,33 MeV ausgesandt werden. Die Halbwertzeit beträgt 5,23 Jahre.

2. Teilchenbeschleuniger: (74)

Die Beschleunigung der geladenen Teilchen (Elektronen) erfolgt im Vakuum mit Hilfe von elektrischen Feldern - beim Betatron durch Magentfelder -. Das elektrische Feld wird durch die Spannung erzeugt, die zwischen geladenen Kondensatorplatten besteht, welche sich in einem bestimmten Abstand gegenüberstehen. Je nachdem, ob ein geladenes Teilchen während des Beschleunigungsvorgangs die Spannung ein- oder mehrmals durchläuft, spricht man von Einfach- (Röntgenröhre) oder Vielfachbeschleunigern (Liniarbeschleuniger, Betatron).

Bei einigen Beschleunigertypen ist die Bahn der beschleunigten Teilchen gerade (Liniarbeschleuniger).

Höhere Teilchenenergien erreicht man aber, wenn die Teilchen auf spiralförmiger (Zyklotron) oder kreisförmiger (Betatron) Bahn umlaufen und bei jedem Umlauf in einem elektrischen Feld beschleunigt werden. Bei diesen Beschleunigern werden die Teilchen durch die Lorenzkraft von Magnetfeldern auf den gekrümmten Bahnen gehalten.

Teilchenbeschleuniger werden vorzugsweise zur Erzeugung starker, hochenergetischer Elektronenströme benutzt. Läßt man die Elektronen am Ende der Beschleunigungszeit auf eine Anode auftreffen, entstehen Bremsstrahlenblitze. Die maximalen Energien der meisten Betatrons liegen in der Größenordnung zwischen 20 und 100 MeV.

Wechselwirkung ionisierender Strahlen mit Materie:

Photoeffekt findet an Elektronen statt, deren Bindungsenergie in etwa bis zur Größenordnung der Photonenenergie reicht. Bei einer Photonenenergie von 0.1 MeV wären das die K - Elektronen schwerster Elemente. Da das Körpergewebe zum überwiegenden Teil aus leichten Elementen (C,N,O,H,S,P) mit relativ zur Photonenenergie schwach gebundenen Elektronen besteht, findet primär Compton - Effekt statt. Der Eintritt des Compton Effekts setzt voraus, daß die Photonenenergie relativ zur Bindungsenergie der Elektronen groß ist. Das ist bei den Elektronen der äußeren Schale leichter Elemente der Fall. Die Wellenlängenänderung, die ein Photon bei einer Comptonstreuung erfährt, ist nur vom Streuungswinkel abhängig.

Da: $$\Delta\lambda = \lambda' - \lambda = \frac{h}{m_o \; c} \; (1 - \cos\varphi) \qquad (74)$$

Bei 180° erreicht die Änderung der Wellenlänge ein Maximum. Die Änderung der Energie ist allerdings zusätzlich von der Frequenz, d.h. der Energie des Primärphotons abhängig.

Da: $$\Delta E = E' - E = \frac{E \; m_o \; c^2}{E \; (1 - \cos\varphi) \; + m_o \; c^2} - E \qquad (1)$$

Bei Photonen mit einer Energie von 5 MeV und mehr werden bei einem Compton - Effekt mit einem Streuwinkel von 180° zirka 95 % der Energie abgegeben und auf das Compton - Elektron übertragen. Bei Kobalt - 60 - Strahlen mit einer mittleren Energie von 1,25 MeV haben die um 180° gestreuten Photonen nur noch eine Energie von 0,21 MeV. Bei hochenergetischen Photonen ist im Gegensatz zu den Röntgenstrahlen, die in der Diagnostik Verwendung finden, die Streuung von 180° selten. Die größte Wahrscheinlichkeit haben hier Streuwinkel bis 30 °.
Diese Tatsache ermöglicht bei der Strahlentherapie den steilen Dosisabfall am Rande des Bestrahlungsfeldes.
Die Energieabnahme der Photonen des rötgendiagnostischen Bereichs durch den Compton - Effekt ist wesentlich geringer als bei hochenergetischen Brems- oder γ -Strahlen.

Ein Röntgenstrahl habe die Energie von 80 KeV, dann hat nach einem Compton - Effekt ein um 180^{o} gestreutes Photon immer noch eine Energie von 60 KeV.

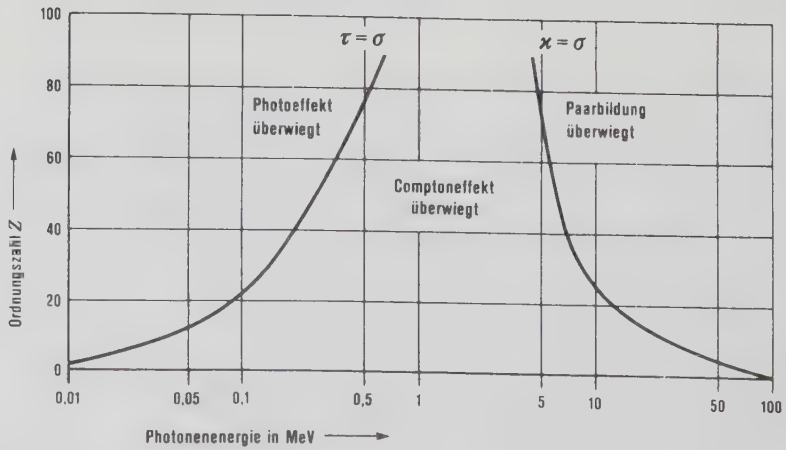
Zusammenfassend kann man sagen: Bei hochenergetischen Photonenstrahlen haben die Streustrahlen eine relativ geringe Energie, hingegen sind die Streustrahlen in der Röntgendiagnostik relativ hart.

Paarbildung setzt eine Photonenenergie von mindestens der doppelten Ruheenergie eines Elektrons voraus, das sind:
$E = 2\ m_o \cdot c^2 = 1{,}02$ MeV. Bei der Entstehung von Elektron und Positron wird die Energie des Photons vollständig verbraucht. Die Zerstrahlung des kurzlebigen Positrons mit einem Elektron stellt die Umkehrung des Paarbildungsprozesses dar.

Der Kernphotoeffekt, bei dem Nukleonen aus dem Atomkern freigesetzt werden, tritt erst ab einer Photonenenergie von 7 - 8 MeV auf.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über den Wirkungsbereich von Photo-, Compton- und Paarbildungseffekt.

Abb. 1

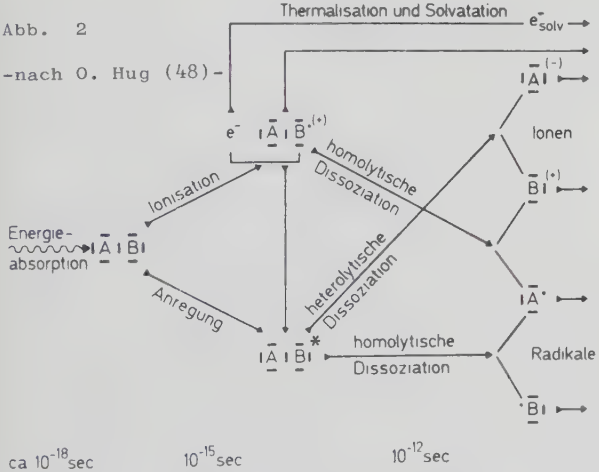


Wirkungsbereiche der drei Effekte (nach D. Nachtigall (74))

Die Absorption von Strahlenenergie dauert ca. 10^{-18} Sekunden. Atome oder Moleküle können dann innerhalb von 10^{-12} Sekunden entweder direkt oder über den Zustand elektronischer Anregung in Ionen oder Radikale zerfallen. Organische Moleküle in den Körperzellen können durch die von ihnen selbst absorbierte Photonenenergie (direkte Strahlenwirkung) oder durch die Radiolyseprodukte des Wassers (indirekte Strahlenwirkung) verändert werden. Da Zellen zum größten Teil aus Wasser bestehen, spielt die Strahlenchemie des Wassers eine bedeutende Rolle. Der überwiegende Teil der Strahlenenergie wird vom Wasser absorbiert und auf Umwegen über dessen Radiolyse biologisch wirksam. Es entstehen H˙ und OH˙ Radikale, positive und negative Wassermolekülionen und hydratisierte Elektronen. Letztere haben die Eigenschaften freier Radikale, besitzen aber eine größere Lebensdauer als nicht hydratisierte Elektronen. Die primären Radikale besitzen eine Lebensdauer von ca. 10^{-6} Sekunden und vermögen in dieser Zeit intrazellulär Distanzen von 10^{-8}m zu diffundieren. (48)

Abb. 2

-nach O. Hug (48)-



Schema der Ionen- und Radikalbildung bei Einwirkung ionisierender Strahlen und der anschließenden Reaktionen. Die mit A bzw. B bezeichneten Bruchstücke des Ausgangsmoleküls AB müssen nicht jeweils identisch sein. Elektronenpaare sind jeweils durch einen Strich, einsame Elektronen durch einen Punkt symbolisiert.

Durch Reaktion mit anderen Molekülen können sekundär neue Radikale entstehen. Durch Reaktion mit anderen Radiolyseprodukten des Wassers entstehen am Ende der Reaktionskette molekularer Sauerstoff oder Wasserstoffperoxyd. In Gegenwart von Sauerstoff bilden sich außerdem:

$$H^{\cdot} + O_2 \longrightarrow HO_2^{\cdot}$$

$$2\ (HO_2^{\cdot}) \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

Die Bildung von $HO_2^{\cdot}$ - Radikalen und Wasserstoffperoxyd wird als Hauptursache für die stärkere biologische Wirkung ionisierender Strahlen bei guter Sauerstoffversorgung des Gewebes angesehen. Die Strahlenempfindlichkeit der Zelle wächst auch mit der phylogenetischen Entwicklungsstufe des Organismus. Selbst innerhalb eines Lebewesens sind nicht alle Zellen gleich empfindlich. Nach der Regel von BERGONIE und TRIBONDEAU wächst die Strahlensensibilität von Säugerzellen mit dem Proliferationsvermögen und nimmt mit dem Differenzierungsgrad ab.
Hochenergetische Photonen führen zu mannigfaltigen Veränderungen an intrazellulären organischen Molekülen. Störungen der Primär-, Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur von Eiweißmolekülen treten auf, Nukleinsäuren und ihre Bausteine erfahren eine chemische Veränderung. Im DNA - Molekül kommen Einzel- und Doppelstrangbrüche durch Spaltung der Phosphatesterbindung oder Zerstörung des Zuckers vor. Besondere Bedeutung kommt den strahlenbedingten Veränderungen der Aminobasen zu, deren Sequenz die genetische Information gibt. Wird auch nur eine Aminobase zerstört, so kann bereits eine Mutation entstehen. Meist handelt es sich dabei um Pyrimidinabkömmlinge (48), da diese in wäßriger Lösung besonders strahlenempfindlich sind. Durch Aufhebung von Wasserstoffbrückenbindungen kann die räumliche Konfiguration von DNA - Molekülen aufgehoben werden (Entspiralisierung). Diese DNA - Schäden haben zur Folge, daß die Synthese der Boten-RNA und somit auch die Eiweißbildung fehlerhaft wird. Hinzu kommen ferner Chromosomenaberationen, die zu Mitosestörung und Zelluntergang führen. Zum Teil werden strahlenbedingte Schäden von den Zellen wieder behoben.

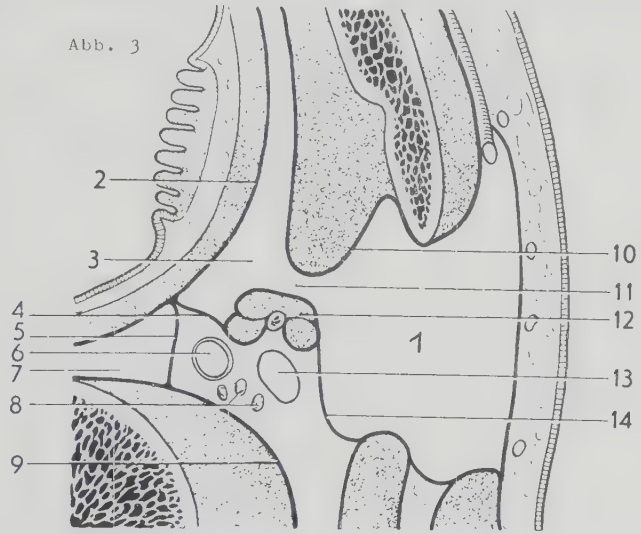
Verschiedene Enzymsysteme vermögen DNA-Veränderungen zu reparieren, solange in dem Doppelstrang die gegenüberliegende Seite noch intakt ist.
Wichtig für die Strahlentherapie ist die Beobachtung, daß sich Zellen schon innerhalb 24 Stunden von Strahlenschäden erholen können. Die Erholungsvorgänge sollen in Zellen maligner Tumoren häufig langsamer ablaufen als im umgebenden gesunden Gewebe. So ist es möglich, durch geeignete Fraktionierung einer genügend hohen Strahlendosis eine selektive Ausmerzung der Tumorzellen zu erzielen (3, 37).
Die Tumoren des Nasopharynx sind für den Radiologen besonders interessant. Obwohl sie in der westlichen Welt nicht zu den alltäglichen Geschwülsten gehören, ist die ihnen gewidmete Literatur doch sehr umfangreich. Aufgrund ihres versteckten Sitzes stellen sie ein schwieriges Kapitel klinischer und radiologischer Diagnostik dar. Ihre enge topographische Beziehung zu lebenswichtigen Organen gestattet kaum einen kurativen chirurgischen Eingriff. Somit ist die Behandlung der Nasopharynxmalignome, abgesehen von den Versuchen, eine kombinierte cytostatische Therapie durchzuführen, ein rein strahlentherapeutisches Problem. Hohe Anforderungen werden dabei an den Radiologen gestellt. Das Zielvolumen muß genügend groß veranschlagt und nach Möglichkeit gleichmäßig und mit ausreichender Dosis bestrahlt werden. Kritische Organe, Auge, Halsmark und Hypophyse sollten unbedingt geschont werden.

1.3. Anatomische Grundlagen (91)

Der Pharynx erstreckt sich als unpaares Rohr vom Fornix pharyngis bis zum Beginn des Oesophagus vor der Wirbelsäule. Die aus kräftigem Bindegewebe aufgebaute Fascia pharyngobasilaris bildet den oberen muskelfreien Teil des Pharynx und dessen Verankerung an der Schädelbasis. Lateral legt sie sich beiderseits an die pharyngealen Enden der Tuba auditiva an. So entsteht durch Einwölbung der Fascie und der Schleimhaut zwischen Hinterwand und Tube der Recessus pharyngeus (ROSENMÜLLER).
Der Nasenrachen erstreckt sich von der Schädelbasis bis in Höhe des weichen Gaumens. Nach vorn hat er durch die Choanen Verbin-

dung mit der Nasenhöhle. Beim Schluckakt wird der Nasenrachen durch den hochgehobenen weichen Gaumen vollständig vom Oropharynx abgeschlossen. Das Dach des Nasopharynx liegt unter dem Clivus und den Keilbeinhöhlen. Es enthält die Tonsilla pharyngea. Die Hinterwand wird durch das praevertebrale Bindegewebe vom Arcus atlantis und dem Dens axis getrennt. Die Seitenwand trägt das Ostium pharyngeum tubae, das zirka 1 cm oberhalb des weichen Gaumens und 1 cm hinter der unteren Nasenmuschel zu finden ist. Eine prominente Schleimhautfalte, reich an lymphatischem Gewebe, umgibt als Torus tubarius die Tubenöffnung. Hinter ihr dehnt sich die Rosenmüller'sche Grube bis an die Hinterwand aus. Das mit Bindegewebe gefüllte Spatium retropharyngeum enthält neben kleinen Gefäßen die Nodi lymphatici retropharyngei.
Der laterale parapharyngeale Raum wird durch den Processus styloideus in einen vorderen und hinteren Abschnitt geteilt.
Der vordere Teil kommuniziert mit der Parotisloge. Er enthält die Organe, die von der Fossa infratemporalis aus zum Gesicht verlaufen. (Nervi lingualis, alveolaris inferior et auriculotemporalis, das Ganglion oticum und die Arteria maxillaris.)
Im hinteren Abschnitt verläuft der Gefäß - Nervenstrang, bestehend aus Arteria carotis interna, Vena jugularis interna und Nervus vagus. Der Nervus accessorius begleitet die Vena jugularis ein Stück, bevor er in den Musculus sternocleidomastoideus eindringt. Der Nervus glossopharyngeus verläuft zwischen Carotis und Jugularis, kreuzt dann die Carotis und erreicht die Pharynxmuskulatur. Am weitesten dorsal im hinteren Abschnitt des parapharyngealen Raumes verläuft der Nervus hypoglossus. Auf dem Wege zur Zunge überkreuzt er den Gefäß - Nerven - Strang.

Abb. 3



(nach G. TÖNDURY (91))

1 Parotisloge
2 Fascia peripharyngea
3 Spatium parapharyngeum
4 Aponeurosis stylopharyngeum
5 Septum sagittale zwischen Spatium retro- und Spatium parapharyngeum
6 A. carotis interna
7 Spatium retropharyngeum
8 Nn. vagus, accessorius et hypoglossus
9 Fascia praevertebralis
10 tiefes Blatt der Fascia masseterica
11 Verbindungsöffnung der Parotisloge zum Spatium parapharyngeum
12 Processus styloideus und Muskeln
13 V. jugularis interna
14 Trennungswand zwischen Parotisloge und Pars retrostyloidea des Spatium parapharyngeum

Schematischer Querschnitt durch das Spatium parapharyngeum und die Parotisloge

Gefäß- und Nervenversorgung

Die Arteria pharyngea ascendens aus der Carotis externa stellt den Hauptzufluß dar. Lediglich die Gegend um den Tubenwulst gehört zum Versorgungsgebiet der Arteria palantina ascendens.
Ein ausgedehntes Venengeflecht in der Adventitia des Pharynx hat Verbindung mit den Venae jugularis interna, meningeae, pterygoideae et pterygopalatinae.
Die Muskulatur und Schleimhaut des Schlundes werden vom Plexus pharyngeus innerviert. Seine Fasern stammen aus dem Nervus glossopharyngeus, dem Nervus vagus und dem Ganglion cervicale superius des Sympathicus.

Lymphabflußwege

1974 untersuchte H. JUNG (51) intravital die Lymphabflußwege des Nasopharynx. Zu diesem Zweck injizierte er eine 198 - Au - Kolloidlösung submucös in die Rachendachmitte und verfolgte szintigraphisch den Abfluß des radioaktiven Goldkolloids über die Lymphbahnen.
Von den oberflächlichen und tiefen Lymphgeflechten des Rachendaches ziehen zahlreiche Lymphgefäße durch die tiefen Wandschichten bis zur Unterfläche des Keilbeines und der Pars basilaris des Hinterhauptbeins. Die erste Station sind die retro- und parapharyngealen Lymphknoten, die die Lymphe des Pharynx und der tiefen Anteile der Nasenhaupthöhle aufnehmen. Schwellungen in diesem Bereich sind höchstens peroral zu palpieren.
Von dort verläuft der Lymphstrom zunächst horizontal in dorso - lateraler Richtung zu einer Lymphknotengruppe schädelbasisnah im Bereich des Foramen jugulare (Lnn. ROUVIÈRE).
Anschließend fließt die Lymphe kaudal zu den Lnn. profundi superiores. Von dort bestehen 2 Ausbreitungsmöglichkeiten:

1) Über die Lymphknotengruppe entlang des Nervus accessorius durch den Musculus sternocleidomastoideus hindurch in das laterale Halsdreieck. Dieser Weg wird "spinale Bahn" genannt und scheint bevorzugt zu sein gegenüber (51)
2) dem Abfluß über der "nuchalen Bahn", die entlang der Vasa cervicales superficiales ebenfalls ins laterale Halsdreieck mündet (51).

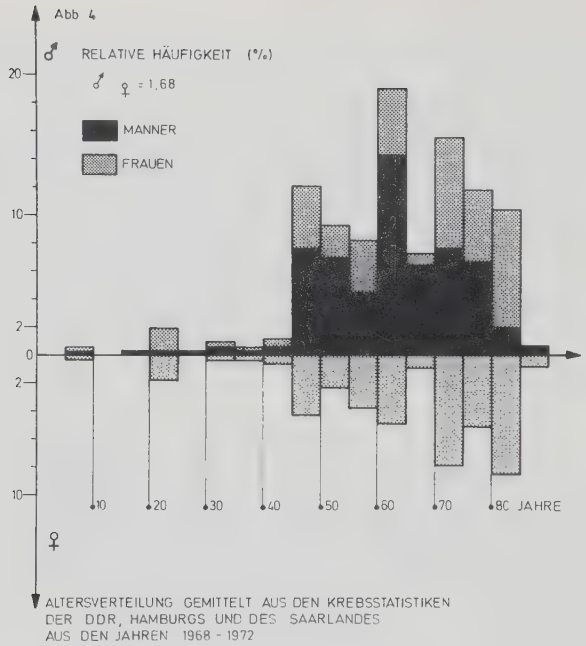
Vom lateralen Halsdreieck kann die Lymphe zur Supraclaviculargrube gelangen.
Die Lnn. cervicales profundi können auch unter Umgehung der schädelbasisnahen Gruppe erreicht werden. Eine Lymphknotenschwellung entlang des Musculus sternocleidomastoideus muß nicht zwangsweise einen Befall dieser schwer zugänglichen Lymphknotengruppe zur Voraussetzung haben (59). Da sich cervicale Lymphknotenmetastasen auch bei einseitiger Primärtumorlokalisation bilateral manifestieren können, müssen Verbindungen der Lymphabflußwege beider Seiten vorhanden sein.

Histologie

Der Nasenrachen ist mit Plattenepithel und mehrreihigem Flimmerepithel ausgekleidet. Darüber hinaus ist überall reichlich lymphatisches Gewebe vorhanden, in dessen Nähe besonders an der Hinterwand und den Seitenwänden kleine gemischte Speicheldrüsen zu finden sind. Im Bereich der Choanen, wo lymphatisches Gewebe spärlicher vorhanden ist, sind die Speicheldrüsen vorwiegend mucös.
Im Laufe des Lebens wird ein Teil des Epithels im Rahmen einer Metaplasie verändert. So überwiegt bei Säuglingen das mehrreihige Flimmerepithel, das bei alten Menschen durch mehrschichtiges Plattenepithel ersetzt wird. Das lymphatische Gewebe hingegen bleibt bis ins hohe Alter unverändert.

1.4. Morbiditäten des Nasopharynxkarzinoms (NPC)

Die Angaben wurden den offiziellen Tumorstatistiken der DDR, Hamburgs und des Saarlandes der Jahre 1968 - 1972 entnommen. In Abbildung 4 sind die relativen Häufigkeiten der Erkrankungsalter für Männer und Frauen dargestellt.



Mittelwerte der Morbiditäten des NPC : Männer : 0,4 pro 100000 pro Jahr

Frauen : 0,2 pro 100000 pro Jahr

Mittelwert der Morbiditäten aller Tumoren : 348,9 pro 100000 pro Jahr

Das Nasopharynxkarzinom macht in Deutschland ca. 0,17 % sämtlicher Neoplasmen und etwa 2,3 % der malignen Tumoren im Hals-Nasen-Ohren-Bereich aus.
J. LINDSTRÖM und O. HALLEN (62) geben an, daß 1 % aller Geschwülste und 4-5 % der Tumoren im HNO-Bereich Nasopharynxkarzinome seien.

Die höchsten durchschnittlichen Jahresincidencen des NPC pro 100 000 Personen:

DDR	: Männer	: Altersgruppe	70 - 74 = 1,3
	Frauen	: Altersgruppe	70 - 79 = 0,5
Hamburg	: Männer	: Altersgruppe	75 - 79 = 1,3
	Frauen	: Altersgruppe	70 - 74 = 1,4
Saarland	: Männer	: Altersgruppe	60 - 64 = 3,5
	Frauen	: Altersgruppe	80 - 84 = 3,0

In Südchina, besonders in der Provinz Kwantung, tritt das Nasopharynxkarzinom 30 mal häufiger auf als in Europa oder Amerika. Auch in Kenia (106, 13, 28) ist die Morbidität wesentlich höher als bei uns. In China macht das Nasopharynxkarzinom etwa 27 % aller bösartigen Tumoren aus. Auf Formosa ist es die häufigste Tumorerkrankung des Mannes (105, 53). Interessanterweise sind es nur die Tumoren des Nasenrachens, die im süd-ost-asiatischen Raum so häufig sind. Die Morbidität der Oropharynxkarzinome soll in Indien am höchsten sein (63). In Skandinavien wird auffällig häufig (persönliche Mitteilung Prof. Dr. W. BECKER) ein Hypopharynxkarzinom in Kombination mit einem Plummer - Vinson - Syndrom beobachtet.

1.5. Ätiologische Faktoren des Nasopharynxkarzinoms

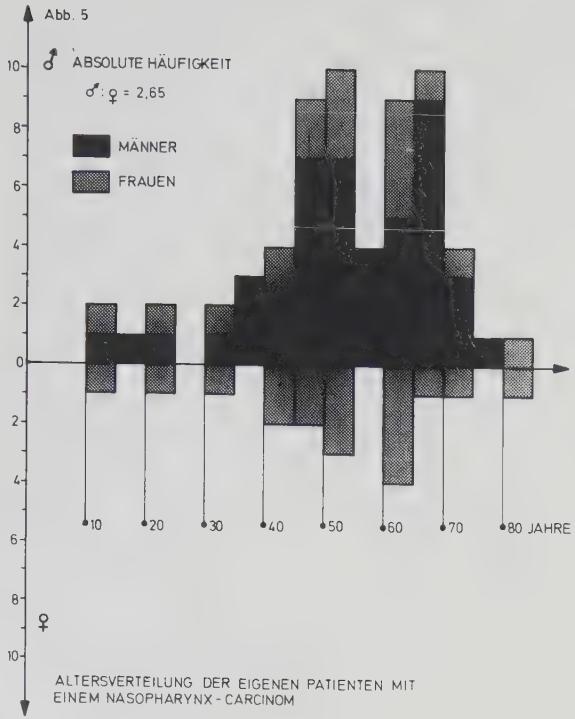
Gemäß dieser Beobachtungen lassen sich bezüglich der Ätiologie des Nasopharynxkarzinoms eine Reihe von Mutmaßungen anstellen. Rassische Faktoren scheinen auf der Hand zu liegen. Da die in Amerika lebenden Chinesen zwar häufiger am Karzinom des Nasenrachens erkranken als die übrige Bevölkerung Amerikas, jedoch nicht so häufig wie die in China lebenden, vermutet man (27), daß Umweltfaktoren und Lebensgewohnheiten die rassische und erbliche Disposition beeinflussen (89). J. CREELY et al. (28) beobachteten, daß Träger der Blutgruppe A wesentlich häufiger erkranken als andere. S. NEVO et al. (75) berichten über die Erkrankung an einem Nasopharynxmalignom bei zweieiigen Zwillingen. T.M. BROWN (22) fand 3 dieser Tumorkrankheiten innerhalb einer einzigen Familie. 1970 fanden HENLE et al. im Serum von Patienten mit einem Naso-

pharynxkarzinom einen erhöhten Antikörpertiter gegen Kapselantigene des Ebstein-Barr-Virus. Analog der Entstehung des Burkitt-Lymphoms und der infektiösen Mononukleose ist zur Zeit auch die Virusgenese des Nasopharynxkarzinoms in den Vordergrund des Interesses gerückt.
CHOA (27) stellte fest, daß Menschen, die oft unter allergischem Schnupfen leiden, signifikant seltener erkranken. Er vermutet, daß bei ihnen Karzinogene, die sich im Nasenrachen ansammeln (Einatmen von Ruß an offenen Feuerstellen etc.), durch die relativ großen Flüssigkeitsmengen ausgespült werden (89).
Seitdem thymusgehörige Antigene in Nasopharynxkarzinomen nachgewiesen wurden, versucht man heute auch, die These, das Nasopharynxkarzinom entstehe aus entwicklungsgeschichtlich verstreuten Thymusresten, zu prüfen (28).

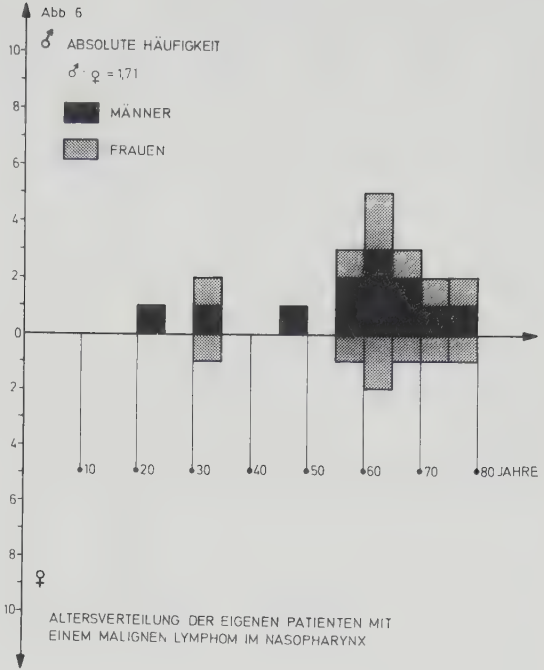
2. Retrospektiver Teil

2.1. Vorstellung des eigenen Krankenguts

In den Jahren 1968 - 1977 wurde in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Bonn bei 82 Patienten ein bösartiger Tumor im Nasenrachen festgestellt. 24 dieser Kranken waren Frauen. Die Erkrankungshäufigkeit bei den Karzinomen scheint sich auf den Zeitraum vom 5. - 7. Lebensjahrzehnt zu konzentrieren, wobei die Männer 2,65 mal häufiger erkrankt waren als die Frauen.
Bei den Sarkomen lag das Alter der meisten Patienten zwischen 55 und 80 Jahren. Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug hierbei 1,71 : 1.



ALTERSVERTEILUNG DER EIGENEN PATIENTEN MIT EINEM NASOPHARYNX-CARCINOM



ALTERSVERTEILUNG DER EIGENEN PATIENTEN MIT EINEM MALIGNEN LYMPHOM IM NASOPHARYNX

Ein Vergleich mit anderen Literaturangaben über Erkrankungsalter und Geschlechtsverhältnis demonstriert ähnliche Beobachtungen folgender Autoren:

Tab. 1

Altersgipfel und Geschlechterverhältnis des Nasopharynxkarzinoms

	Altersgipfel (Lebensjahrzehnt)	Geschlechter-verhältnis
C.C. Wang et al. (94)	6. - 7.	2,5 : 1
K. Bertelsen et al. (13)	7.	2,3 : 1
D. McCallum (67)	6.	1,5 : 1
J. Creely et al. (28)	2. und 5. - 7.	2,3 : 1
J.M. Vaeth (94)	5. - 6.	2,4 : 1
G. Alth et al. (2)	6. - 7.	1,5 : 1
G. Choa (27)	5.	2,2 : 1

Nach G. CHOA soll das Nasopharynxkarzinom im Gegensatz zu den meisten anderen Karzinomen bereits in relativ jungem Alter auftreten. Bei ihm hat der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit eine breite Basis, von 25 - 60 Jahren. Bei der Betrachtung der Patientengruppe mit einem Karzinom fällt auf, daß 5 (8 %) Kranke zwischen 10 und 25 Jahre alt waren. Wegen der zu geringen Zahl der Patienten vermag man nicht zu sagen, ob ein 2. Altersgipfel im 2. Lebensjahrzehnt tatsächlich existiert. Zwar wird der Verdacht durch die Beobachtungen von C.H. FERNANDEZ et al. (35) gestärkt. Er spricht von einem typischen "Adolescententumor". Es ist jedoch auch möglich, daß dieser fragliche 2. Altersgipfel durch fortlaufende Berücksichtigung neuer Erkrankter mit der Zeit verschwindet und eine Normalverteilung der Morbiditäten in Abhängigkeit des Alters offenbar wird.

2.2.1. Allgemeine Symptomatik und Ausbreitungswege des Tumors

Die initiale Symptomatik des Nasopharynxmalignoms läßt sich in 4 Gruppen unterteilen. 1) nasale Beschwerden, 2) otologische Symptome, 3) Halslymphknotenschwellungen, 4) ophthalmoneurologische Ausfälle. Sie ergeben sich in Bezug auf die Lokalisation des Ursprungs, die Größe und Wachstumsrichtung des Tumors.
Die lymphogene Metastasierung findet in der Regel unabhängig von der Größe des Primärtumors statt. So weist nicht selten eine metastatische Halslymphknotenschwellung allein auf die Erkrankung im Nasenrachen hin. Gerade diese Lymphknotenschwellungen sind es, deren Ursprung man früher häufig als branchiogen verkannte und dadurch den Weg zur richtigen Diagnose verfehlte (8). Jedoch warnt W.S. McCOMB davor (64), allen Patienten mit zervikalen Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor ungeprüft ein Nasopharynxkarzinom zu unterstellen.
Führend zu Beginn der Erkrankung sind die Beschwerden von seiten der Nase und der Ohren. Die neuroophthalmologische Symptomatik setzt im allgemeinen erst dann ein, wenn das Tumorwachstum bereits ein solches Ausmaß angenommen hat, daß es zur Infiltration der Schädelbasis gekommen ist.
Die Ausbreitung des Nasenrachenkarzinoms im menschlichen Körper findet vorwiegend per continuitatem und lymphogen statt, während die hämatogene Aussaat seltener als bei den meisten anderen Karzinomen und erst in späteren Stadien der Erkrankung zu beobachten ist.
Die Auswirkungen des Tumors hängen in erster Linie vom Ursprungsort, von den möglichen Ausbreitungsrichtungen und von der Wachstumsform ab. Große, exophytisch wachsende Karzinome können durch Verlegung der Choanen zur ein- oder beidseitigen Behinderung der Nasenatmung, zu Einschränkungen des Geruchsinns und zur Rhinolalia clausa führen. Befallen infiltrierend wachsende Tumoren die Nasenhöhle, so ist auch die Zerstörung der Siebbeinzellen zu erwarten. Schleimig-eitrige, fötide Sekretabsonderungen und rezidivierende Blutungen sind häufig die ersten Beschwerden des Patienten. Bereits kleine exulcerierend wachsende Malignome verursachen gelegentlich schwerste Blutungen aus Mund und Nase. Aufsteigende Si-

nusitiden und Tubenkatarrhe verschlimmern als mögliche Komplikationen das klinische Bild.
Befällt der Tumor durch kaudales Wachstum den weichen Gaumen, die Tonsillengegend und die Oropharynxwände, entstehen Mißempfindungen, Schmerzen und Schluckstörungen (Trotter'sche Trias).
Otologische Symptome reflektieren den Befall der Rosenmüller'schen Grube und des nasopharyngealen Tubenostiums, das durch Tumormassen verlegt ist. Die Tuben werden beim Schlucktakt nicht mehr ventiliert, die enthaltene Luft wird resorbiert. Dem Untersucher fällt das retrahierte Trommelfell eventuell ein Seromucotympanon und audiometrisch eine Schalleitungsschwerhörigkeit auf. Die Kranken selbst klagen über Völlegefühl im Ohr, Ohrenschmerzen, Ohrensausen und Schwerhörigkeit. (29)
Das äußerst vielgestaltige neuroophthalmologische Symptombild ist in der Regel mit einer Geschwulstinfiltration der Schädelbasis bzw. der Orbita vergesellschaftet, es sei denn, die Nervenschädigung ist bereits im parapharyngealen Raum erfolgt.
Als mögliche Ursache des Ausfalls eines Hirnnerven oder einer Hirnnervengruppe, z. B. beim Sinus cavernosus Syndrom, werden von B. MINIGERODE (71) auch tumorbedingte Zirkulationsstörungen im Sinne eines Steel - Syndroms diskutiert.
Drei typische Ausbreitungswege des Nasopharynxkarzinoms ins Schädelinnere lassen sich voneinander abgrenzen: (106)

1) Karzinome am Rachendach können die knöchernen Strukturen der Schädelbasis arrodieren, die Keilbeinhöhlen befallen, von dort in den Sinus cavernosus vorwachsen und entsprechende Hirnnervensymptome auslösen.
2) Wächst der Tumor von der Rosenmüller'schen Grube nach kraniolateral direkt auf das Foramen lacerum zu, das lediglich durch eine faserknorpelige Platte verschlossen ist, so kann auf diesem Wege ebenfalls der Sinus cavernosus erreicht und die Hirnnerven II - VI infiltriert werden.
3) Von der lateralen Wand des Nasenrachens sowie von der Tiefe der Rosenmüller'schen Grube besteht eine Ausbreitungsschiene entlang des Unterrandes vom Ligamentum suspensorium tubae bis in den oberen parapharyngealen Raum.

Über den 3. Weg ist der intrakranielle Tumoreinbruch in die mittlere Schädelgrube weitgehend vorbereitet. Der Canalis pterygoideus kommt als potentieller Ausbreitungsweg ebenfalls in Betracht. Zeichen des pterygo- und petrosphenoidalen Symptomkomplexes treten dabei klinisch in Erscheinung. Infiltration des Ganglion gasseri macht sich durch neuralgiforme Kopf- und Gesichtsschmerzen, Sensibilitätsstörungen und Trismus bemerkbar. Werden im Canalis pterygoideus die Nervi petrosi major et profundus geschädigt, sind Sekretionsstörungen der Glandulae lacrimalis, nasales et palatinae die Folge.

Wächst der Tumor

1) vom Sinus cavernosus über die Fissura orbitalis superior
2) extrakraniell über die Nasenhöhle und den hinteren Siebbeinzellen
3) über die Fissura orbitalis inferior von kaudal
4) vom lateral über die Fossa infraorbitalis

in die Orbita, so kann eine ophthalmologische Symptomatik diesen Einbruch melden.

Ausbreitung des Tumors in das Parapharyngeum:

1) Befall der Pars praestyloidea des Parapharyngeums führt oft zu einer Läsion des Ramus mandibularis des Nervus trigeminus und der Musculi pterigoidei. Trismus, motorische und sensible Ausfälle bestimmen dann das klinische Bild. Sowohl die Parotis als auch die Glandula submandibularis sind gelegentlich vom Tumorprozeß erfaßt. Zu einer Parese des Nervus facialis kommt es dabei allerdings in den seltensten Fällen.
2) Die Ausbreitung des Karzinoms in die Pars retrostyloidea wird häufig von einer Verletzung des Gefäß-Nerven-Stranges und einer Parese der Hirnnerven IX, X, XI und XII sowie des cervicalen Sympathicus begleitet (retrosphenoidaler Symptomkomplex).

Tabelle 2 Syndrome beim Nasopharynxkarzinom (nach S. ZEHM)

Seitennischentrias nach ZANGE	1) einseitige Trigeminusneuralgie 2) Tubenverschluß 3) Lymphknotenmetastase
TROTTER'sche Trias	1) Schwerhörigkeit 2) Trigeminusneuralgie 3) behinderte Nasenatmung 4) Vorwölbung des weichen Gaumens
Sechsersyndrom	1) TROTTER'sche Trias 2) Kieferklemme 3) Lymphknotenmetastase
Pterygosphenoidaler Symptomkomplex	1) Trigeminusneuralgie 2. + 3. Ast 2) partielle Okulomotoriuslähmung
Petrosphenoidales Syndrom (JACOD)	1) Trigeminusneuralgie 2) Ophthalmoplegie 3) Amaurose
Retrosphenoidaler Symptomkomplex	Parese der Hirnnerven IX, X, XI und XII
Migraine ophthalmoplegique	kombinierte Lähmung mehrerer Augenmuskeln, keine Trigeminusbeteiligung
FORSTER - KENNEDY Symptomkomplex	1) Sehstörung (Zentralskotom, Optikusatrophie) 2) Stauungspapille der Gegenseite
Vorderes Chiasma - Syndrom	1) Stauungspapille 2) Optikusatrophie 3) bitemporales-hemianoptisches Parazentralskotom oder bitemporale relative Farbhemianopsie
GRADENIGO - Syndrom	Pyramidenspitzeneiterung verursacht durch Mittelohreiterung
WILSON- Syndrom	1) Tränenfluß 2) abgeschwächter Cornealreflex 3) Trigeminusneuralgie
GARCIN - Syndrom	Lähmung aller Hirnnerven einer Seite

Ausbreitung des Tumors in das Retropharyngeum

Sie führt zur Infiltration der praevertebralen Muskeln und zur Arrosion des Atlas bzw. der Pars basilaris ossis occipitalis oder, falls der Tumor auf das Rachendach beschränkt ist, zur Osteolyse der Keilbeinhöhlenwände. Die Symptomatik ist in diesen Fällen wenig ausgeprägt und unspezifisch.

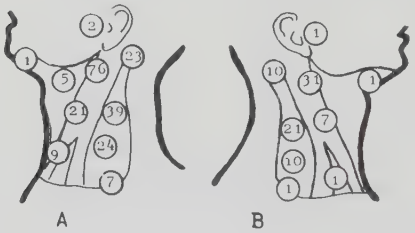
2.2.2. Lymphogene Metastasierung

Die lymphogene Metastasierung der Nasenrachenmalignome setzt bereits frühzeitig ein. Mechanische Einwirkungen, verursacht durch den Schluckakt und Drehbewegungen des Kopfes, begünstigen die Verschleppung von Tumorzellen in die benachbarten Lymphknotenstationen (106). Die Neigung des Neoplasmas zur lymphogenen Metastasierung wird weniger von seiner Größe als von seiner Wuchsform beeinflußt. Infiltrativ wachsende Tumoren metastasieren wesentlich früher als exophytisch wachsende. Der Befall der retro- und parapharyngealen als auch der schädelbasisnahen, im Bereich des Foramen jugulare gelegenen Lymphknotengruppen ist klinisch nicht zu diagnostizieren. Von den meisten Autoren wird er aber bei der Konzipierung des Bestrahlungsplanes einkalkuliert. Die ersten tastbaren Lymphknoten sind die Nodi lymphatici cervicales profundi. C.C. WANG (97, 98) stellte bei 70 % seiner Patienten eine Schwellung dieser Lymphknotengruppe fest. Zu dieser Gruppe zählt der Nodus lymphaticus jugulodigastricus, der nach Beobachtungen von R.R. MILLION und G.H. FLETCHER (69, 70) bei Patienten mit Naso- und Oropharynxkarzinomen am häufigsten vergrößert ist.

Abb. 7

Haufigkeiten der verschiedenen Lymphknotenbefälle

(nach R.R. MILLION, G.H. FLETCHER, R.H. JESSE(69))



A homolaterale Halsseite B - kontralaterale Halsseite

Die Gesamtzahl der Patienten	: 98
keine Lymphknotenschwellungen bei	: 10 Patienten (10%)
Lymphknotenschwellungen bei	: 88 Patienten (90%)
unilateral bei	: 38 Patienten (39%)
bilateral bei	: 50 Patienten (51%)

Er liegt in Höhe des großen Zungenbeinhornes direkt auf der Vena jugularis interna und ist vor dem oberen vorderen Rand des Musculus sternocleidomastoideus unterhalb des Angulus mandibulae zu palpieren.
Spezifisch, ja pathognomonisch, wenn auch seltener ist beim Nasopharynxkarzinom die Schwellung am hinteren oberen Halsbereich unter und hinter dem Ansatz des Musculus sternocleidomastoideus (7). R.R. MILLION et al. (69) fanden dort in 23 % der Fälle homolateral und bei 10 % der Patienten kontralateral vergrößerte Lymphknoten. Die submentalen bzw. submandibularen Lymphknoten sind nur bei 1 - 5 % der Erkrankungsfälle geschwollen. Aufgrund des bevor-

zugten Lymphabflusses über die "spinale Bahn" (51) findet man gerade entlang des Nervus accessorius eine ausgesprochen hohe Anzahl von Lymphknotenmetastasen (36).
Nach Angaben einiger Autoren (15, 16, 30, 61, 66, 79) lassen sich folgende Häufigkeiten des Halslymphknotenbefalls ermitteln:

insgesamt	homolateral	kontralateral	bilateral
72 $\pm$ 9 %	39 $\pm$ 9 %	3 $\pm$ 3 %	32 $\pm$ 8 %

2.2.3. Paraneoplastische Syndrome beim Nasopharynxkarzinom

werden selten beschrieben. Nach CHOA (27) kommen in Hongkong häufiger Kombinationen des Nasopharynxkarzinoms mit der Dermatomyositis vor. McFADZEAN (in 27) berichtet im Zusammenhang mit Nasopharynxtumoren über einen Erkrankungsfall an Pseudomyasthenia gravis, die als paraneoplastisches Syndrom meistens bei Thymomen und Bronchialkarzinomen auftritt.

2.3. Symptomatik des eigenen Patientengutes

2.3.1. Erstsymptome

Neben allgemeinen Tumorzeichen wie Gewichtsverlust und Leistungsabfall standen an der Spitze der initialen Symptomskala (Tab. 3) Beschwerden seitens der Nase (Behinderung der Nasenatmung, Nasenbluten und Geruchsstörungen). An zweiter Stelle fiel den Patienten die Schwellung der Halslymphknoten auf. Aurikuläre Symptome (Ohrenschmerzen, Völlegefühl im Ohr, Ohrensausen und Hörminderung) gaben die Untersuchten weniger häufig an. Ophthalmo-neurologische Ausfälle traten zu Beginn der Erkrankung in den Hintergrund. Obwohl Kopfschmerzen hochgradig den Verdacht einer Tumorinfiltration des Nervus trigeminus aufkommen lassen, wurde dieses Symptom getrennt von dem ophthalmo-neurologischen Befund geführt. Denn letzterer wurde durch die neurologische Untersuchung aufgedeckt, während die Dokumentation der Kopfschmerzen auf den subjektiven Angaben der Patienten basiert.

Tab. 3

Erstsymptome		
Lymphknotenschwellungen	:	42 %
respiratorisch - nasale	:	47 %
aurikuläre	:	27 %
ophthalmo - neurologische	:	5 %
Kopfschmerzen	:	9 %

2.3.2. Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose

Zum Zeitpunkt der Diagnose war die Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen auf 56 % gestiegen.

Tab. 4

Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose		
Lymphknotenschwellungen	:	56 %
respiratorisch - nasale	:	60 %
aurikuläre	:	39 %
ophthalmo - neurologische	:	19 %
Kopfschmerzen	:	16 %

Ophthalmo - neurologische Ausfälle waren nun bei etwa 1/5 der Kranken vorhanden. Rund 3/4 dieser Patienten zeigten das Primärtumorstadium T_4. Tabelle 5 vermittelt einen Überblick der Lähmungskombinationen bei den Karzinompatienten.
Auffällig ist die häufige Schädigung des Nervus abducens, die zu Doppelbildern beim Blick zur erkrankten Seite führt.
Der inkomplette oder komplette "retrosphenoidale Symptomkomplex" in Verbindung mit der Horner´schen Trias beweist den Tumoreinbruch in die Pars retrostyloidea des Parapharyngeums. Der Trigeminusbefall muß vermutlich höher veranschlagt werden, da das Symptom "Kopfschmerz" nicht berücksichtigt worden ist.

Die Beobachtungen von R.T. HOPPE (47) und C.C. WANG (96) decken sich mit den eigenen. Am häufigsten registrierten sie den Befall der Hirnnerven V, VI, IX und X.

Ophthalmo - neurologische Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose

Tab. 5		Tumor=stadium	N5			N6	N9	N10	N11	N12	Horner`sche Trias
			1.	2.	3.						
Plattenepithel=karzinome :	1)	T_x				+					
	2)	T_4					+				
	3)	T_4	+			+					
	4)	T_4	+	+	+		+	+		+	+
Lymphoepitheliome :	5)	T_4				+					
	6)	T_4	+	+	++	+					
Transitionalzell=karzinome :	7)	T_4	+				+	+	+	+	+
	8)	T_3						+			
	9)	T_4				+					
anaplastische Karzinome :	10)	T_4				+					
	11)	T_4					+			+	+
	12)	T_3					+			+	

+: einseitiger Befall ++: beidseitiger Befall

2.3.3. Diagnoseverzögerung

Trotz der charakteristischen Symptomatik des Nasopharynxmalignoms führen die initialen Krankheitszeichen selten unmittelbar zur richtigen Diagnose. D. McCALLUM (67) gibt eine Diagnoseverzögerung von 4 - 9 Monaten bei 60 % und von 1 - 2 Jahren bei 10 % der Fälle an.
Bei 70 Patienten des untersuchten Patientenguts war es möglich, ein Erstsymptom - Diagnose - Intervall zu erheben.

Tab. 6

Erstsymptom - Diagnose - Intervall	
Bei 39 % der Patienten bis zu	3 Monaten
17 %	6 Monaten
8 %	9 Monaten
14 %	12 Monaten
6 %	18 Monaten
16 %	2 Jahre und mehr

Demnach wurde der Tumor in nur ca. 40 % der Fälle innerhalb der ersten drei Monate erkannt. 16 % der Kranken blieben sogar zwei Jahre und mehr unbehandelt.
Zum einen lag es an den Patienten selbst, die entweder indolent oder die Initialsymptomatik verdrängend durch Bagatellerklärungen wie Erkältung ihr Kausalitätsbedürfnis befriedigten. Zum anderen waren es aber auch Fehldiagnosen, die eine frühzeitige Therapie der Erkrankung verhinderten. Die meisten Fehldiagnosen sind

falsch negative Untersuchungsergebnisse. Sie bedeuten für den Kranken eine Verschlechterung der Überlebensprognose.
Die selteneren falsch positiven Diagnosen bringen den aufgeklärten Patienten nur in eine enorme seelische Belastungssituation. JUNE DeBOER UNGER et al. (92) berichten über einen Fall, in dem eine cavernöse Carotisfistel als nasopharyngealer Tumor imponierte und verkannt wurde. Schließlich sei auch noch die Eigenart des Nasopharynxkarzinoms erwähnt, bei vorhandenen Halslymphknotenmetastasen die Suche nach dem Primärtumor oftmals erfolglos ausgehen zu lassen.

2.3.4. Hämatogene Metastasierung

Nicht jede ausgeschwemmte Tumorzelle bildet eine Metastase. Viele werden durch immunologische Abwehrmechanismen vernichtet. Selbst bei Gesunden kommen maligne entartete Zellen in der Blutbahn vor, sie werden allerdings rasch vernichtet. Daher kann man vermuten, daß bei der Entstehung lokaler Geschwülste eine Schwächung der Immunabwehr Voraussetzung sein mag. Primärtumoren wären dann nur die "sichtbare Spitze des Eisberges", eine Systemerkrankung.
Beim Nasopharynxkarzinom manifestieren sich Fernmetastasen gewöhnlich erst im Spätstadium des Tumorleidens. Das Kapillarsystem der Lunge stellt die erste Filterstation für ausgeschwemmte Krebszellen dar. In dem von C.G. PAPAVASILIOU (78) beschriebenen Patientengut metastasierten 15 % der Nasenrachenmalignome meist hilusnah in die Lunge. Es handelte sich dabei vorwiegend um junge Patienten mit undifferenzierten Karzinomen.
Von der Lunge aus können die mediastinalen Lymphknoten befallen werden, oder die Ausschwemmung der malignen Zellen in den großen Blutkreislauf erfolgt. Bevorzugte Manifestationsorte scheinen Skelettsystem, Leber und Milz zu sein.
Bei den Skelettmetastasen aller Tumoren im Kopf-Hals-Bereich fanden M. ARLEN et al. (5) in etwa 20 % den Primärtumor im Nasenrachen.
21 von 82 Patienten des untersuchten Kollektivs entwickelten im Laufe ihres Leidens Fernmetastasen. In 7 Fällen wurden die Metastasen vor bzw. während der Behandlung festgestellt. Bei den rest-

lichen bleibt unklar, wann die hämatogene Streuung erfolgte. Die Manifestationszeit betrug hierbei 1/2 bis 6 Jahre nach der Therapie.
Tabelle 7 zeigt die Häufigkeit der Metastasenlokalisationen.

Tabelle 7

In folgenden Organen entwickelten sich Fernmetastasen :	
I. Skelet	
a) Wirbelsäule	5 x
b) Rippen	3 x
c) obere Extremität	5 x
d) untere Extremität	2 x
e) Becken	4 x
f) Schädelkalotte	1 x
II. Lunge	7 x
III. Hiluslymphknoten	4 x
IV. Leber	4 x
V. Milz	2 x
VI. Haut	3 x
VII. Pankreas	1 x
VIII. Darm	1 x
IX. Arm (Weichteile)	1 x

2.4. Zweitmalignome

Bei ungefähr 10 % (8 von 82) der Patienten, die wegen eines Nasopharynxneoplasmas von 1968 - 1977 in der Radiologischen Klinik der Universität Bonn behandelt worden sind, entwickelte sich innerhalb dieser 10 Jahre ein Zweitmalignom.

Es handelte sich um:

1 x Bronchialkarzinom
2 x Basaliom
1 x malignes Lymphom
1 x Mammakarzinom
1 x Collumkarzinom
1 x Hodenkarzinom
1 x Prostatakarzinom

Aus dieser Beobachtung drängt sich die Frage auf, ob die Wahrscheinlichkeit, an einem zweiten Krebs zusätzlich zu erkranken, größer ist, als die Häufigkeit, mit der bislang Gesunde einen bösartigen Tumor entwickeln.
Aus einer einzigen Schätzung eines Parameters können keine zuverlässigen Schlüsse gezogen werden, da bei einer stetigen Verteilung die Wahrscheinlichkeit, daß der Schätzwert mit dem zu schätzenden Wert übereinstimmt, gleich null ist. Mehr Aussagekraft haben zwei aus der Stichprobe zu errechnenden Werte, X_{links} und X_{rechts}, die mit großer Wahrscheinlichkeit den gesuchten Parameter zwischen sich einschließen. Solche Grenzen heißen Vertrauensgrenzen. Je umfangreicher die Stichprobe, desto enger wird der Vertrauensbereich (31). Dabei steigt die Zuverlässigkeit der Schätzung.
8 von 82 Patienten erkrankten an einem zweiten Tumor.
(Schätzwert = 9,8 %)

Der 95 % - Vertrauensbereich : 4,3 % - 18,3 %

Die Morbidität von Krebserkrankungen beträgt 0,35 % pro Jahr. In 10 Jahren erkranken 3,5 % der Bevölkerung an Krebs. (Diese Zahl ist gemittelt aus den Tumorstatistiken der DDR, Hamburgs und des Saarlandes aus den Jahren 1968 - 1972) (100). Da der Stichprobenumfang dort mit 19975843 sehr groß war, wird der Vertrauensbereich so eng, daß man auf ihn verzichten kann.
Da sich die Vertrauensbereiche nicht überschneiden, kann man die

Aussage machen, daß ein bereits bestehender Krebs die Entwicklung eines zusätzlichen signifikant begünstigt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit bei dieser Aussage beträgt 5 %.

2.5. Histologie

Karzinome stellen nach allgemeiner Beobachtung eindeutig den größten Anteil der Nasopharynxtumoren. Sarkome treten abhängig von geographischen Regionen mehr oder weniger in den Hintergrund. Im asiatischen Raum ist höchstens jeder 10. Nasenrachentumor ein Sarkom (104). Für Europa wird von W. KUP und D. LANGE (59) als Mittelwert der Angaben verschiedener Autoren der Sarkomanteil mit 32,4 +/- 14,3 % veranschlagt.
In diesem hier vorgestellten Krankengut machen die Sarkome 23 % der Nasenrachengeschwülste aus. Das Verhältnis Karzinom zu Sarkom liegt bei 3,32 : 1. In erster Linie waren es die immunoblastischen Sarkome (Reticulosarkome), die als Ausdruck einer Systemerkrankung den Nasenrachen befallen hatten. An zweiter Stelle ist die extramedulläre, monolokuläre Form des Plasmozytoms zu erwähnen.
Über die histologische Klassifizierung der epithelialen Geschwülste existiert keine einheitliche Meinung. Zudem bieten Nasopharynxkarzinome oftmals ein so buntes histologisches Bild, daß ein eindeutiges Einordnen in ein histologisches Schema äußerst problematisch ist. SCHMINCKE und unabhängig von ihm REGAUD und REVERCHON (106) beschrieben 1921 das histologische Bild des Lymphoepithelioms als große, epitheliale Tumorzellen, deren Verbände von Lymphozyten infiltriert seien. In der angelsächsischen Literatur wird häufig zwischen dem Schmincke- und dem Regaudtyp des Lymphoepithelioms unterschieden. Letzterer zeigt eine weniger ausgeprägte Lymphozyteninfiltration und bereitet manchmal differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber dem anaplastischen Karzinom. Der Schmincketyp ist gelegentlich schwerer vom Retothelsarkom abzugrenzen.
Die Eigenständigkeit des Lymphoepithelioms gilt aber nicht unbestritten. AHLSTRÖM (106) ordnet diesen Tumor den Retikulosarkomen zu. YEH (106, 104) zweifelt seine Existenz an, da er nicht glaubt, daß die vorhandenen Lymphozyten maligne entartet seien.

Vielmehr vertritt er die Ansicht, daß die epithelialen Tumorzellen (Transitional- oder Klarzellen) in das im Nasopharynx reichlich vorhandene lymphatische Gewebe hineingewachsen seien. Darüber hinaus gäbe es auch andere Tumoren wie Seminome und Pinaliome, die eine ähnliche Lymphozyteninfiltration aufweisen. Seine Alternativbehauptung lautet, alle Karzinome des Nasenrachens den Plattenepithelkarzinomen zuzuordnen. Zu einer ähnlichen Schlußfolgerung führten elektronenmikroskopische Untersuchungen (50), die ergaben, daß allen Tumoren als zelluläre Matrix die indifferente Basalschicht der Schleimhaut gemeinsam dient. YEH (104) zeigte ein durch 1437 Probeexzisionen gewonnenes histologisches Spektrum des Nasenrachenkarzinoms:

Tab. 8

HISTOLOGISCHES SPEKTRUM DES NASOPHARYNXKARZINOMS - nach YEH (104) -		
Plattenepithelkarzinome	:	86 %
Davon: hoch differenzierte Karzinome	:	15 %
undifferenzierte Karzinome	:	31 %
Spindelzellkarzinome	:	19 %
Lymphoepitheliome	:	3 %
Adenokarzinome	:	2 %

Das Transitionalzellkarzinom hat einen ähnlichen epithelialen Aufbau wie das Lymphoepitheliom, nur läßt es die lymphozytäre Infiltration vermissen. BLOOM (14) lehnt die Entstehung aus dem Übergangsepithel ab, da es im Alter, der Hauptmanifestationszeit des Transitionalzellkarzinoms, im Nasenrachen nicht mehr vorhanden ist. Darüber hinaus scheint ihm die hohe Strahlensensibilität des Transitionalzellkarzinoms und die geringe Strahlenempfindlichkeit des Übergangsepithels im Urogenitalsystem im Widerspruch zueinander zu stehen. Er schlägt vor, es zu den Lymphoepitheliomen oder Plattenepithelkarzinomen zu zählen.

Die Differenzierung zwischen anaplastischen- und Plattenepithelkarzinomen ist lichtmikroskopisch nicht immer möglich. Elektronenmikroskopische Untersuchungen ergaben, daß ein Teil der als unreif klassifizierten Karzinome eigentlich Plattenepithelkarzinome waren, da intrazelluläre Keratinfibrillen entdeckt wurden. Histochemisch läßt sich diese Differenzierung anhand des Polysacharidgehalts, der proportional zum Reifungsgrad des Tumors wächst, durchführen (106).

Die wenig strahlenempfindlichen Adenokarzinome sind zum Glück selten. J.M. VAETH (95) veranschlagt ihren Anteil bei den Nasopharynxkarzinomen unter 5 %.

Um einen Vergleich mit anderen Untersuchungsserien vornehmen zu können, (soweit dies überhaupt zulässig ist), wurde in dieser Arbeit die histologische Klassifizierung der Tumoren nach allgemein üblichem Muster vorgenommen.

Dabei dient neben dem histologischen Bild die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit der Tumoren als Einteilungskriterium.

Tabelle 9 stellt die verschiedenen histologischen Formen und deren Häufigkeit bei den untersuchten Patienten dar.

Tab. 9 : Histologie der Nasopharynxmalignome

63	(77 %)	Karzinome	davon waren:
22	(35 %)	Plattenepithelkarzinome	
13	(21 %)	Lymphoepitheliome	
9	(14 %)	Transitionalzellkarzinome	
19	(30 %)	anaplastische Karzinome	
19	(23 %)	Sarkome	davon waren:
8	(42 %)	immunoblastische Sarkome	
1	(5 %)	centroblastisches Sarkom	
1	(5 %)	lymphoblastisches Sarkom	
1	(5 %)	lymphozytäres Sarkom	
5	(26 %)	extramedulläre Plasmocytome	
1	(5 %)	Lymphogranulomatose (nodulär-sklerosierend)	
1	(5 %)	angioblastisches Sarkom	
1	(5 %)	nicht zu entscheiden	

2.6. Quantifizierung des Merkmals Tumorausdehnung

Zur Quantifizierung des Merkmals Tumorausdehnung wurde in üblicher Weise das von der U. I. C. C. empfohlene T N M - System verwendet. Hierbei diente die Dokumentation von W. SCHWAB (87) als Klassifizierungsrichtlinie.

2.6.1. T N M - System

T N M - Kategorien:

1) T = Primärtumor
2) N = regionale Lymphknotenmetastasen (Halslymphknotenmetastasen)
3) M = Fernmetastasen

Eine wichtige Voraussetzung für das System ist, daß die T N M - Beschreibung eines Tumors nur bei solchen Fällen anzuwenden ist, bei denen eine tumorbezogene Therapie noch nicht stattgefunden hat. Die Einteilung findet nach der klinischen Untersuchung statt. Röntgentechniken und endoskopische Verfahren dürfen angewandt werden, während operative und histologische Untersuchungsergebnisse für die Klassifizierung nicht erlaubt sind. (101)

1) Die 4 Grade des Primärtumors im Nasopharynx werden wie folgt definiert:

Bezirke des Nasenrachens:
a) Hinterwand und Dach
b) Seitenwand, einschließlich der Rosenmüller'schen Grube
c) Vorderwand, Rückfläche des weichen Gaumens

Die Choanalränder und der hintere Septumrand werden nicht mehr zum Nasopharynx sondern zum Naseninneren bzw. zu den Nebenhöhlen gezählt.

T_1 = Tumor befällt nur einen Bezirk

T_2 = Tumor befällt zwei Bezirke

T_3 = Tumor über den Nasopharynx hinausgehend ohne Knochenbefall

T_4 = Tumor über den Nasopharynx hinausgehend mit Knochenbefall (knorpeliger Anteil der Ohrtrompete eingeschlossen)

2) Die Stadieneinteilung der Halslymphknotenmetastasen geschieht wie folgt:

N_0 = keine palpablen Lymphknotenmetastasen

N_1 = bewegliche homolaterale Lymphknotenmetastasen

N_2 = bewegliche, kontralaterale oder bilaterale Lymphknotenmetastasen

N_3 = fixierte, homolaterale oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen

3) Fernmetastasen:

M_0 = keine Fernmetastasen feststellbar

M_1 = Fernmetastasen vorhanden

2.6.2. Stadieneinteilung

Unter der Stadienzuordnung ist eine Untergruppierung vergleichbarer Kollektive bezüglich der Therapie und der Überlebensprognose zu verstehen. In der Wertigkeit allerdings hat nach den bisherigen Vorstellung der U. I. C. C. die Feststellung der T N M - Kategorien der Stadieneinteilung gegenüber den Vorrang.

Stadium I :	T_1	N_0	M_0
Stadium II :	T_2	N_0	M_0
Stadium III :	T_3 oder T_4	N_0	M_0
	jedes T	N_1 oder N_2	M_0
Stadium IV :	jedes T	N_3	M_0
	jedes T	jedes N	M_1

2.6.3. Einteilung des eigenen Patientenguts in das T N M - System

Die Einteilung des eigenen Krankenguts in das T N M - System (Tab.10) offenbart, daß das Leiden bei etwa der Hälfte der Kranken zum Zeitpunkt der Diagnose schon weit fortgeschritten war und der Tumor bereits über die Grenzen des Nasopharynx hinausgewachsen war. Zu dieser Gruppe gehören auch die Patienten, bei denen wegen vorhandener Fernmetastasen nur noch ein palliative Behandlung in Frage kam.

Tab.10 : Einordnung der 82 Bonner Patienten in das TNM - System

	T_1	T_2	T_3	T_4	$T_?$	Summe
N_0	4 (4,9%)	3 (3,7%)	6 (7,3%)	5 (6,1%) *	2 (2,4%)	20 (24,4%)
N_1	3 (3,7%)	5 (6,1%)	4 (4,9%)	5 (6,1%)	1 (1,2%)	18 (22,0%)
N_2	2 (2,4%)	1 (1,2%)	8 (9,8%) *	8 (9,8%) **	1 (1,2%)	20 (24,4%)
N_3	2 (2,4%)	2 (2,4%)	4 (4,9%) *	6 (7,3%) *	2 (2,4%)	16 (19,5%)
$N_?$	0	1 (1,2%)	0	2 (2,4%)	5 (6,1%) *	8 (9,8%)
Summe	11 (13,4%)	12* (14,6%)	22 (26,8%)	26 (31,7%)	11 (13,4%)	82 (100%)

Die Sternchen in den Feldern symbolisieren die Patienten, bei denen vor oder während der Behandlung Fernmetastasen festgestellt wurden.

2.7. Prüfung auf Unabhängigkeit von lokaler Tumorausdehnung und dem Ausmaß der lymphogenen Metastasierung

Anhand des X^2 - Testes (82 c) konnte die Nullhypothese der Unabhängigkeit von Tumorausdehnung und Ausmaß der Metastasierung nicht abgelehnt werden. Unterscheidet man die lokale Tumorausdehnung nach 1. Tumor auf den Nasopharynx beschränkt (T_1 und T_2) und 2. Tumor hat die Grenzen des Nasopharynx überschritten (T_3 und T_4), und das Ausmaß der Lymphknotenmetastasen nach 1. keine Lymphknotenschwellungen vorhanden (N_0) und 2. Lymphknotenschwellungen vorhanden (N_{1-3}), so läßt sich die folgende Vierfeldertafel aufstellen (Tab. 11).

Tab. 11

	lokale Tumorausdehnung	
	T_{1-2}	T_{3-4}
keine Lymphknotenmetastasen N_0	7	11
Lymphknotenmetastasen vorhanden N_{1-3}	15	35

Der exakte Test von FISCHER (82) kann ebenfalls eine Abhängigkeit zwischen Tumorausdehnung und Lymphknotenmetastasen nicht beweisen, obwohl ein schwacher Zusammenhang erkennbar zu sein scheint. ($P = 83{,}8\ \% < 90\ \%$)

2.8.1. Lokalisation der Tumoren im Nasenrachen

Ordnet man den HNO-ärztlichen Lokalbefund in ein Dokumentationsschema, bestehend aus einem Sagittal-, Tranversal- und Horizontalschnitt durch den Nasenrachen, ein, so kann die lokale Tumorausdehnung hinreichend genau dokumentiert werden (38). Abbildungen 8 und 9 demonstrieren die Projektionen der Primärtumoren aller 4 Stadien auf diese 3 Schnittebenen.

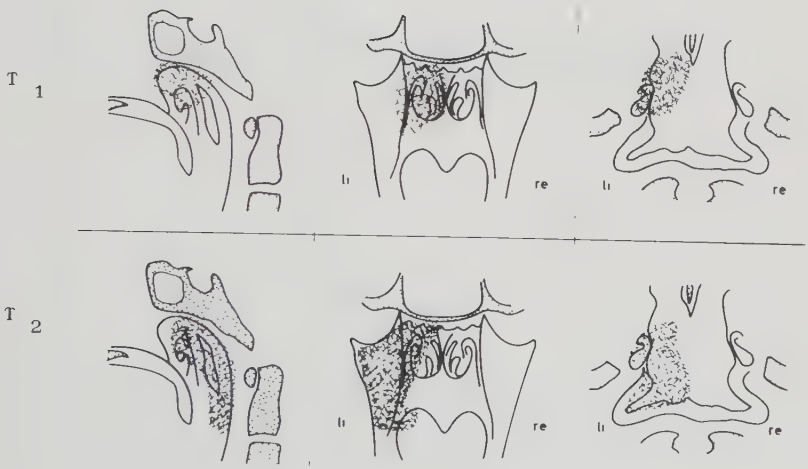


Abb. 8 : Primärtumorstadium des Nasopharynxkarzinoms, Beispiele für die TNM - Klassifikation (nach H. Frommhold und F. Gauwerky (38))

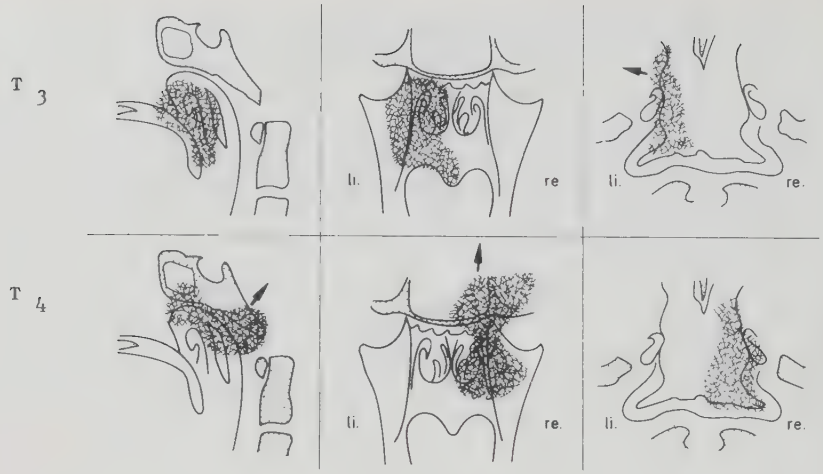


Abb. 9 : Primärtumorstadium des Nasopharynxkarzinoms, Beispiele für die TNM - Klassifikation (nach H. Frommhold und F. Gauwerky (38))

Von 67 Patienten des eigenen Kollektivs ließen sich anhand der Krankenblätter die Ausdehnung der Primärtumoren rekonstruieren und in das Dokumentationsschema eintragen. Dabei wurde jede Schnittebene in 4 Quadranten zerlegt, deren Tumorbefälle dann ausgezählt wurden (Tab. 12).

Das gesamte Rachendach, insbesondere der dorsale Anteil, war am häufigsten befallen. Die gleiche Beobachtung machte BOHORQUEZ (17, 18). Eine Seitenbevorzugung stellte sich entgegen der Feststellung von H. FROMMHOLD und F. GAUWERKY (38) nicht heraus. Auffallend selten war die ventral-kaudal gelegene Region (Rückfläche des weichen Gaumens) vom Tumor infiltriert.

Tabelle : 12 Häufigkeit des Tumorbefalls im Nasopharynx mit Bezug auf drei Schnittebenen

Die Angaben sind bezogen auf die Gesamtzahl der in der Schnittebene ausgezählten Befälle.

Sagittale Schnittebene		Horizontale Schnittebene		transversale Schnittebene	
Ventrokranial	63 %	Ventral rechts	21 %	Kranial rechts	43 %
Dorsokranial	78 %	Ventral links	25 %	Kranial links	39 %
Ventrokaudal	18 %	Dorsal rechts	57 %	Kaudal rechts	19 %
Dorsokaudal	45 %	Dorsal links	46 %	Kaudal links	15 %

2.8.2. Tumorursprung

Von dem HNO-ärztlichen Lokalbefund Rückschlüsse auf den Tumorursprung zu ziehen, ist nicht unproblematisch und wohl häufig reine Spekulation. In der Fachliteratur wird immer wieder auf die Rosenmüller'schen Gruben als Prädilektionsort der Tumorentstehung hingewiesen.

W. KUP und D. LANGE (59) fanden bei ihren Untersuchungen bei 52 % der Patienten den Entstehungsort des Krebses in den Rosenmüller'schen Gruben. Bei CHOA (27) war meist das Rachendach der Ausgangspunkt des Tumors. Soweit die Lokalbefunde des in dieser Arbeit analysierten Patientenguts vertretbare Rückschlüsse auf den Entstehungsort zuließen, waren die Rosenmüller'schen Gruben und das Rachendach mit annähernd gleicher Häufigkeit betroffen (Tab 13). Bei ausgedehnten Geschwülsten wurden durch Unterstellung konzentrischen Tumorwachstums der Entstehungsort in deren Mittelpunkten konstruiert. Dennoch war es bei einem Drittel der Fälle unmöglich, eine Entscheidung zu fällen.

Tab. 13

Entstehungsort des Nasopharynxtumors	
Rosenmüller`sche Gruben	20 %
Hinterwand - Dach	19 %
Seitenwände	16 %
Vorderwand	11 %
unbekannt	34 %

2.9. Therapie

Unbestritten gilt, daß die operative Behandlung des Nasopharynxmalignoms wenig sinnvoll ist. Eine Exzision im Gesunden verbietet sich wegen der engen Nachbarschaft zu lebenswichtigen Organen.
Teilresektionen des Tumors werden gelegentlich vorgenommen, um die durch Strahlen zu zerstörenden Tumormassen zu verringern.

Hingegen werden bei der Frage, ob eine kombinierte cytostatisch-radiologische Behandlung der alleinigen Strahlentherapie überlegen sei, unterschiedliche Ansichten vertreten.
F.F. GOLLIN et al. (43, 44) berichten über bessere Behandlungserfolge durch Kombination der Strahlentherapie mit 5 - Fluoruracil bei fortgeschrittenen Tumoren im Kopf - Hals - Bereich. Seine Aussage war statistisch haltbar. Jedoch wird wegen der häufigen Nebenwirkungen dieser Therapie, die oft zum Abbruch jeglicher Behandlung zwingen, das letzte Wort über diese Frage noch nicht gesprochen sein.

2.9.1. Strahlentherapie des Primärtumors

Durch das Verlassen früher angewandter Verfahren, Orthovolttechnik oder Kontaktbestrahlung, zugunsten der Telekobalttherapie und hochenergetischen Brems- oder Elektronenstrahlen konnten die Behandlungsergebnisse eindeutig verbessert werden (83).
Den alten Techniken gegenüber bietet die Megavolttherapie den Vorteil der geringeren Hautbelastung, da das Dosismaximum durch den Aufbaueffekt der Sekundärelektronen weiter in die Tiefe verlagert ist, bei der Telekobalttherapie 4 - 5 mm und bei ultraharten Bremsstrahlen von 42 MeV bis zu 6 cm unter die Hautoberfläche (52). Die annähernd gleichen Absorbtionskoeffizienten der verschiedenen Gewebe (60) (Knochen, Weichteile) bei der perkutanen Hochvoltbestrahlung bieten die Gewähr für eine homogene Strahlenverteilung im Nasopharynx und den cervicalen Lymphknoten.

Die Bestrahlung des Nasopharynx erfolgt in den meisten Kliniken über kontralaterale, opponierende Stehfelder, deren Größe den individuellen Verhältnissen und der Tumorausdehnung angepasst wird (16, 36, 72, 99). Schädelbasis und retropharyngeale Lymphknoten sollten immer in das Bestrahlungsfeld einbezogen werden, da das Rachendach die häufigste Tumorlokalisation darstellt.

Eine Strahlendosis von 6000 - 7000 rad wird auf das Zielvolumen in Einzeloberflächendosen von 200 - 300 rad, 1000 rad pro Woche, verabfolgt. Diese Dosis wird zur selektiven Vernichtung der Tumorzellen als hinreichend angesehen und liegt unterhalb der Toleranzgrenze von 10000 rad (3) für das gesunde Gewebe.

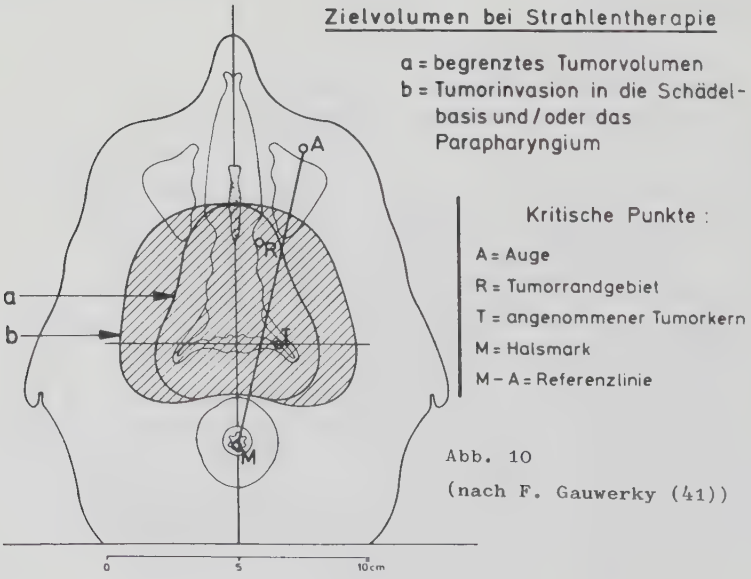


Abb. 10
(nach F. Gauwerky (41))

M. WANNEMACHER (99) empfiehlt die zusätzliche Anwendung von Keilfiltern bei der Telekobalttherapie über opponierende Seitenfelder. N. URDANETA (93), P. BERDAL (10), WANG (97) und MEYER (97) schlagen vor, die Bestrahlung des Nasenrachens über kontralaterale Felder ab einer Herddosis von 4000 rad auf zwei infraorbitale Gesichtsfelder umzustellen und die Herddosis auf 6000 rad aufzufüllen.
Der durchgehenden Bestrahlungsserie wird das Split-course-Verfahren gegenübergestellt (84). Hierbei ist die Behandlung in zwei Bestrahlungsserien a 3000 rad oder 4000 und 3000 rad (102) mit einer zweiwöchigen Pause dazwischen aufgeteilt.
Die Hoffnung, durch diese Pause die Strahlentoleranz des gesunden Gewebes zu erhöhen und eine Reoxigenierung der verbleibenden Tumorzellen herbeizuführen, ist der theoretische Hintergrund (65). SCANLON erzielte mit diesem Verfahren signifikant bessere Resultate als mit der durchgehenden Serie. C. WIELAND (102) konnte in seiner Studie genau das Gegenteil statistisch sichern.
Möglichkeiten und Grenzen beider Varianten sind noch nicht ausreichend verglichen worden, so daß an dieser Stelle keine weitere Stellungnahme erfolgt.

2.9.2. Strahlentherapie der zervikalen Lymphabflußwege

Die Behandlung der Halslymphknotenmetastasen ist ebenfalls chirurgisch nur unzulänglich vollziehbar (12, 70). Durch Neckdissection beim Nasopharynxkarzinom sind im Gegensatz zu einigen anderen Primärtumoren im Kopf - Hals - Bereich die ersten Lymphknotenstationen im Retropharyngeum nicht zu erfassen. Die Bestrahlung der homo- und kontralateralen Lymphknoten wird, selbst wenn keine cervicale Lymphadenopathie klinisch vorhanden ist, obligatorisch vorgenommen. D.S. BERGER (12) beobachtete bei nur 1,7 % der Patienten innerhalb des bestrahlten Halsbereiches ein Rezidiv, während sich bei den Kranken, deren Hals nur teilbestrahlt wurde, in 10,2 % der Fälle Lymphknotenmetastasen in unbestrahlten Halsbereichen entwickelten.

Bestrahlungstechnik

Während M.J. WIZENBERG et al. (103) die gemeinsame Bestrahlung von Primärtumor und cervikalen Lymphabflußwegen über langgezogene opponierende Strahlenfelder vorschlagen, hat sich heute die Bestrahlung von 6000 rad Herddosis in Einzelportionen von 200 - 300 rad über anterior - posterior opponierende Felder mit Bleiaussparung des Rückenmarks durchgesetzt (6, 36, 69, 97). Durch Versuche am Alderson - Phantom konnten R. FELIX et al. (34) eine optimale Schonung des Halsmarks bei dieser Feldanordnung nachweisen. Im Zentrum des Halsmarks wurden nur 11 % der Herddosis in den Halslymphknoten gemessen. Selbst wenn das Halsmark erst ab einer Gesamtherddosis von 2000 rad durch einen Bleisatelliten ausgespart würde, läge die Strahlenbelastung mit 2440 rad genügend unter der sicheren Toleranzgrenze von 3200 rad.

2.9.3. Therapie des eigenen Krankenguts

Von 63 Patienten, deren Nasopharynxkarzinom histologisch gesichert war, wurden 44 ausschließlich einer Strahlentherapie mit kurativer Dosis zugeführt. 9 Patienten wurden kombiniert cytostatisch - radiologisch behandelt. Bei Patienten mit Fernmetastasen wurde die Therapie unter palliativen Gesichtspunkten durchgeführt.
Einige Patienten lehnten eine Behandlung völlig ab. Von den 19 Patienten mit einer Systemerkrankung wurden 15 kurativ strahlentherapeutisch behandelt.

Der Nasopharynx wurde über kontralaterale, opponierende Stehfelder mit Telekobalt bestrahlt, wobei die Feldgröße den individuellen Abmessungen angepaßt wurde. Die Einzeloberflächendosis von 300 bzw. 200 rad wurde 5 mal pro Woche appliziert. Die Gesamtherddosis betrug 6000 rad. Bei schlechtem Allgemeinzustand wurden die Abstände zwischen den einzelnen Bestrahlungsfraktionen verlängert. Keilfilter kamen bei nur 5 Patienten zur Anwendung.

Am Anfang des 10-jährigen Behandlungszeitraumes wurden die zervikalen Lymphabflußwege über die verlängerten kontralateralen Stehfelder des Primärtumors mitbestrahlt (103).
Später fand die Bestrahlung der Halslymphknoten über ein ventrales Stehfeld mit Einzeloberflächendosen von 300 bzw. 200 rad statt. Die Gesamtbelastung der Lymphabflußwege betrug 6000 rad am Herd. Das Halsmark wurde ab 2000 rad durch einen Bleisatelliten ausgespart.

2.10.1. Nominaldosis und Standardnominaldosis

Ausgehend von der ELLIS - Formel: $C = D \times N^{-0,24} \times T^{-0,11}$
D = Gesamtherddosis
N = Anzahl der Bestrahlungsfraktionen
T = Gesamtbestrahlungsdauer
läßt sich die Nominaldosis C errechnen (55, 58).

Der Betrag von C entspricht einem gewissen Ausmaß der Gewebsschädigung. Die Parameter N und T der Ellis - Formel müssen so gewählt werden, daß die Nominaldosis c unterhalb der kritischen Toleranzgrenze des gesunden Gewebes bleibt. Dieser Grenzwert der Nominaldosis C heißt Standardnominaldosis (NSD = nominal standard dose) und hat für die verschiedenen Gewebearten unterschiedliche Beträge.
P. GABRIEL - JÜRGENS et al. (40) haben NSD -Werte einiger Organe aufgelistet (Tab. 14). Diese NSD - Werte geben die Nominaldosis an, bei der bis zu 5 % der Patienten innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 5 Jahren nach Therapie ernste, strahlenbedingte Komplikationen entwickelten. Werden nur Teilvolumina eines Organs bestrahlt, so ist der NSD - Wert größer als bei der Bestrahlung des ganzen Organs.

Tab. 14 (nach P. GABRIEL - JÜRGENS et al. (40))

NOMINAL STANDARD DOSE EINIGER ORGANE

Organ	Bestrahlung des ganzen Organs NSD (rad)	Bestrahlung einzelner Organteilvolumina NSD (rad)
Knorpel (reif)	1700	1800
Knorpel (wachsend)	550	
Knochen (reif)	1800	
Knochen (wachsend)	850	
Haut / Bindegewebe	1600	1900
Mundschleimhaut	1750	2000
Kapillaren	1750	
Speicheldrüsen	1550	
Schilddrüse	1400	
Hypophyse	1400	
Halsmark	1550	
Augenlinse	400	
Gehirn	1600	1800
Ohr	1750	

Die Nominaldosis des behandelten Patientenkollektivs streute innerhalb des Bereichs von 1590 - 1820 rad. Über alle Patienten gemittelt betrug die Nominaldosis bei 30 Bestrahlungsfraktionen und einer Behandlungszeit von 53 Tagen 1714 rad.
Vergleicht man diesen Wert mit den Standardnominaldosen der Tabelle, so wird die Gefährdung einzelner Organe (Augenlinse, Halsmark, Hypophyse etc.) offensichtlich. Exakte Feldkontrollen müssen gewährleisten, daß diese Organ auf jeden Fall außerhalb des Primärstrahlengangs liegen. Die Zerstörung der kleinen Speichel-

drüsen im Nasenrachen geht mit Schluckbeschwerden einher und ist nahezu unvermeidbar.
Berücksichtigt man, daß sich das Dosismaximum bei der Telekobalttherapie 4-5 mm unter der Haut befindet, und die Nominaldosis in diesem Bereich etwa 10 % über 1714 rad liegt, so wird deutlich, daß dies eine Überschreitung der Toleranzdosis von Kiefergelenk und Parotis bedeutet. Durch die Wahl anderer Strahlen sollte man versuchen, und das ist ein Teil des Inhaltes des 3. Abschnittes dieser Arbeit, Kiefergelenke und Parotis zu schonen.
Ausgehend von obigen Darstellungen läßt sich das Gesamtspektrum der therapiebedingten Nebenwirkungen aufzeichnen. Man kann dabei zwischen leichten, in Kauf zu nehmenden, und schweren, zu vermeidenden, Folgeerscheinungen differenzieren.

2.10.2. Gefährdete Organe

1) Mundschleimhaut

   Die häufigsten Behandlungsnebenwirkungen sind Mundtrockenheit durch Zerstörung der kleinen Speicheldrüsen, Mucositis, Soor und Erythem. Diese Beschwerden sind zwar für den Patienten unangenehm, stellen aber, verglichen mit der Krebserkrankung, das kleinere Übel dar (26).

2) Die Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen führte früher zu heftigen Hautschädigungen. Das Erythem und die mit dessen Abklingen auftretende Pigmentierung zählen zu den milden Strahlenreaktionen. Heftige exsudative Hauterscheinungen können später in chronische Schäden, Induration, Trockenheit, Dauerepilation und Teleangiektasie übergehen.

3) Osteonekrosen und Zahnkaries

   Nach J.M. BEDWINEK et al. (9) entwickelten sich in etwa 14 % der Fälle Osteonekrosen in der Mandibula. Dabei schienen Tumorbefall des Knochens und Zahnextraktionen unmittelbar vor der Strahlenbehandlung die Osteonekrosenbildung zu begünstigen. Ebenso ist die Kariesentwicklung nach Bestrahlung gesteigert. Deshalb sollte vor jeder Strahlenbehandlung eine konservative Zahnsanierung durchgeführt werden.

4) Sekretorische Mittelohrentzündungen mit Schalleitungsschwerhörigkeit (20) und Innenohrschädigung (73) können radiogen induziert werden.

5) Entgegen der allgemeinen Ansicht, daß bei Bestrahlungen im Augenbereich und Mitbelastung der Linse bereits ab einer Dosis von 70 rad nach einer gewissen Latenzzeit eine Eintrübung zu beobachten sei, machten Th. BRANDS und H. FRÖSSLER (19) die Erfahrung, daß die Augenlinse eine Strahlendosis von 300 - 500 rad gut toleriert. Die häufigsten Komplikationen sind Katarakt, Hornhautschäden und chronische Konjunktivitis (86). Äußerst selten werden Zentralvenenthrombose, Neuritis nervi optici und Glaukom beobachtet (25). Dreißig Patienten, die 7 - 30 Jahre zuvor eine Tiefenbestrahlung wegen eines Nasopharynxkarzinoms erfahren hatten, wurden ophthalmologisch auf Strahlenschäden am Auge untersucht. Bei 25 Patienten wurden Linsentrübungen entdeckt, bei 19 davon zeigten sich typische Formen der Strahlenkatarakt. Schädigungen des Nervus opticus kamen nicht vor (86).

6) Der Hypothyreodismus kann als Bestrahlungsfolgen durch die Behandlung der zervikalen Lymphabflußwege eingeleitet werden (primärer Hypothyreodismus, NSD der Schilddrüse = 1400 rad). Bei Behandlung des Primärtumors ist durch hoch eingestellte kontralaterale Felder die hypothalamisch - hypophysäre Achse gefährdet (NSD = 1400 rad). Die Entwicklung eines sekundären Hypothyreodismus ist denkbar und von M.B. ROSENTHAL (81) beschrieben worden.

7) Bei der Telekobalttherapie von Nasopharynxkarzinomen befindet sich die Parotis im Bereich des Dosismaximums, womit ein großes Risiko einer radiogenen Schädigung verbunden ist. Die Folgen sind: Verminderung des Gangsystems, des Volumens und der Speichelsekretion der Drüse (4). C.M. ENEROTH (32, 33) konnte allerdings für die Parotis keine Schwellendosis erkennen, ab der die Schädigungsrate sichtbar ansteigt. Lediglich der Funktionszustand der Drüse vor der Bestrahlung läßt eine Prognose über die individuelle Strahlenreaktion der Drüse zu.

8) Die Pathogenese von Radionekrosen im Gehirn und Rückenmark ist noch keineswegs aufgeklärt. Als mögliche Ursachen stehen Gefäßalterationen , immunologische und metabolische Faktoren zur Debatte (49). Die Myelopathie beschränkt sich vorwiegend auf die weiße Substanz. Die asymmetrischen Entmarkungen und Koagulationsnekrosen mit Chromatolyse der Vorderhornzellen sind seltener. Lymphozytenansammlungen um die Gefäße, sowie hyaline und fibröse Wandverdickungen, gelegentlicher Verschluß durch Fibrinthromben, subendotheliale Schaumzellen und hämorrhagische Exsudation weisen auf radiogene Gefäßlesionen hin. Bei Nasopharynxmalignomen entwickeln sich radiogene Nekrosen des Gehirns vor allem im Bereich des Schläfenlappens (77, 57). Die klinischen Erscheinungen treten nach einer Latenz von Monaten bis Jahren plötzlich und rasch progredient innerhalb weniger Wochen auf, so daß differentialdiagnostisch an eine Metastase oder ein Gliom gedacht werden muß. Prädilektionsort dieser Nekrosen ist wiederum die weiße Substanz. Das histologische Bild vergleichen R. OKEDA und T. SHIBATA (77) mit dem der Foix - Alajouanine`schen Krankheit, bei der eine venöse Stase als Ursache der Parenchymdegeneration vermutet wird.

2.10.3. Therapienebenwirkungen bei den eigenen Patienten

Die meisten Patienten sind nach der Behandlung der Beobachtung des Strahlentherapeuten nicht mehr zugänglich. Dadurch wird die Erfassung der Strahlenspätschäden sehr erschwert. Soweit sich beim eigenen Patientenkollektiv strahlenbedingte Frühreaktionen abzeichneten, handelte es sich in der Regel um Mundtrockenheit mit Schluckstörungen, die auf die Zerstörung kleiner Speicheldrüsen zurückzuführen sind. Erythem, Oedem und Mucositis wurden seltener während oder nach der Behandlung registriert.
An heftigeren Strahlenreaktionen, zum Teil nach einer gewissen Latenzzeit, wurden beobachtet : (Tab. 15)

Tab. 15

Nebenwirkungen der Strahlentherapie innerhalb des eigenen Patientenkollektivs	
Exsudative Schleimhautreaktion mit Urtikaria	1 x
Fibrose mit Parese des Plexus Brachialis	1 x
Fibrose ohne Nervenläsion	1 x
einseitige Hörverminderung	1 x
Strahlensiladenitis der Parotis	1 x
Strahlenmyelopathie C_4 - C_5 (fraglich !)	1 x

2.11. Behandlungsergebnisse

Die retrospektiv erarbeiteten (geschönten) Behandlungsergebnisse werden gewöhnlich als Argumente für oder gegen eine bestimmte Therapie aufgeführt. Dabei dient in der Regel die Überlebenshäufigkeit 5 Jahre nach Therapie als Vergleichsgrundlage. Man hofft, durch Vergleich mit den Ergebnissen anderer Kliniken sich im Laufe der Zeit einer optimalen Behandlungsmöglichkeit anzunähern. Da aber die Patienten einer Klinik keine Zufallsstichprobe darstellen (82a), lassen sich Patientenkollektive einzelner Krankenhäuser nur mangelhaft miteinander vergleichen. Das beobachtete Krankengut stellt eine nicht randomisierte Stichprobe eines unbekannten Gesamtkollektivs dar. Es ist nicht möglich, zuverlässige Schlüsse von dem Ergebnis der Untersuchungsreihe auf das Verhalten des Gesamtkollektivs zu ziehen. Lediglich für die Patienten, die sich in der Klinik, in der die Ergebnisse gewonnen wurden, behandeln lassen, kann man den Therapieerfolg überschlagen.

Die Prognose der Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflußt ihrerseits wieder das Einzugsgebiet der Klinik (feed back). Würde man aus vielen, zufällig gewählten Kliniken die Krankenblätter aller gleichbehandelten Patienten mit Karzinom A sammeln, daraus eine randomisierte Stichprobe entnehmen (z. B. alle Patienten, in deren Name ein "r" vorkommt), so wäre es möglich, über das Einzugsgebiet einer Klinik hinaus, z. B. für die gesamte BRD, eine Überlebensprognose zu stellen. All diese Vorbehalte müssen bei der Betrachtung der Behandlungsergebnisse bedacht werden.
Bei retrospektiven klinischen Untersuchungsreihen wird man feststellen, daß in einigen Fällen die Information, ob ein Patient am Stichtag lebt, uneinbringbar ist. Der Behandelte ist im Laufe der Zeit der Beobachtung entgangen. Vergleichbare Schwierigkeiten tauchen bei Erfolgsaussagen über laufende Behandlungsverfahren auf. So ist bei einem Patienten nach der Therapie ein Zeitraum von beispielsweise 2 Jahren vergangen, gefragt ist aber die 3 bzw. 5 Jahresüberlebensziffer.
Da man nicht weiß, ob der Patient in einem oder in drei Jahren noch leben wird, kann man ihn weder zu den Lebenden noch zu den Verstorbenen zählen. Man wird ihn also bei der Erstellung der Überlebenshäufigkeiten ab 2 Jahre nach der Therapie weglassen müssen. Zu diesem Schluß kam auch PRIESCHING und Mitarbeiter (80). Unterstellt man nämlich, diese "verlorenen Fälle (80)" seien eine Zufallsstichprobe des behandelten Kollektivs, so würde durch ihr Weglassen die Überlebenshäufigkeit der Verbliebenen nicht von der Überlebenshäufigkeit des Gesamtkollektivs abweichen. Allerdings wird das betrachtete Patientenkollektiv mit der Zeit kleiner, und somit wachsen die Vertrauensbereiche.

2.11.1. Vorschlag zur Korrektur der tatsächlichen Überlebenszeiten

Im Folgenden sollen Möglichkeiten, Therapieergebnisse möglichst objektiv zu bewerten, diskutiert werden.
Um den Einfluß der Krebserkrankung auf die Lebenserwartung abzuschätzen, muß die "tatsächliche" Sterbenswahrscheinlichkeit der Krebskranken um deren "natürliche" Sterbenswahrscheinlichkeit vermindert werden. Mit "natürlicher" Sterbenswahrscheinlichkeit ist

die Wahrscheinlichkeit gemeint, mit der der Patient ohne seine Krebserkrankung im Laufe eines Jahres sterben wird. Die "natürliche" Sterbenswahrscheinlichkeit ist alters- und geschlechtsabhängig. Sie liegt in Form von Sterbetafeln vor.
Das Alter der betrachteten Patienten streut über einen großen Bereich (von 10 - 76 Jahren) und wird bei der Erstellung der Überlebenskurven nicht mehr berücksichtigt. Deshalb erfolgt eine Korrektur mit einer gemittelten "natürlichen" Sterbenswahrscheinlichkeit aller kurativ behandelten Patienten.

Das Gesagte soll an einem Beispiel erläutert werden:

Die "tatsächliche" Sterbenswahrscheinlichkeit der von 1968 - 1977 an der Universitätsklinik Bonn behandelten Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom beträgt nach Strahlentherapie 14,19 % im Jahr.

Das arithmetische Mittel der "natürlichen" Sterbenswahrscheinlichkeit über alle Patienten (gleich dem mit den Patientenzahlen gewichteten Mittel über alle Altersgruppen) beträgt 1,32 % pro Jahr (Tab. 16). Unterstellt man (23) eine exponentielle Abnahme der Überlebenshäufigkeit, so läßt sich der Prozentsatz P, der nach t Jahren noch lebenden Patienten schätzen nach der Gleichung 1:

Gl. 1: $P(t) = 100\, e^{-\text{Sterbenswahrscheinlichkeit pro Jahr} \times t}$

Durch eine Regressionsanalyse läßt sich diese Funktion

Gl. 1: $P(t) = 100\, e^{-b\,t}$ an die beobachteten Überlebenshäufigkeiten, abhängig von der Zeit t anpassen. Dabei kann die relative Sterbenswahrscheinlichkeit b ermittelt werden (81b). Ziel der Anpassung ist es, anhand der beobachteten Daten eine funktionale Beziehung zwischen P und t zu finden, die es gestattet, zu beliebigen Werten der unabhängigen Einflußgröße t die abhängige Zielgröße P zu schätzen. Man kann jede Exponentialfunktion durch Logarithmieren in eine Geradengleichung transformieren, wodurch die Anpassung nach der Methode der minimalen Summe der Abstandsquadrate möglich wird.

Tab. 16

Zusammensetzung des Patientenkollektivs mit einem Nasopharynxkarzinom

Altersgruppe (Jahre)	Männer	Frauen	Wahrscheinlichkeit, in einem Jahr "natürlichen" Todes zu sterben für:	
			Männer	Frauen
10 - 14	1	1	0,044 %	0,027 %
20 - 24	1	1	0,194 %	0,063 %
30 - 34	1	1	0,163 %	0,079 %
35 - 39	3	0	0,205 %	0,142 %
40 - 44	2	2	0,310 %	0,173 %
45 - 49	4	2	0,479 %	0,278 %
50 - 54	6	2	0,754 %	0,439 %
55 - 59	2	0	1,197 %	0,629 %
60 - 64	3	2	2,005 %	0,973 %
65 - 69	6	2	3,404 %	1,674 %
70 - 74	1	0	5,507 %	2,942 %
75 - 79	1	0	8,398 %	5,304 %

Für die "natürliche" Überlebenswahrscheinlichkeit des eigenen Patientenguts ergibt sich:

Karzinome: $P(t) = 100\, e^{-0{,}01325\, t}$ (Abb. 11)

Sarkome : $P(t) = 100\, e^{-0{,}01849\, t}$ (Abb. 12)

Für die "tatsächliche" Überlebenswahrscheinlichkeit ergibt sich:

Karzinome: $P(t) = 100\, e^{-0{,}15302\, t}$ (Abb. 11)

Sarkome : $P(t) = 100\, e^{-0{,}15216\, t}$ (Abb. 12)

Für die "korrigierten" Überlebenswahrscheinlichkeiten ergibt sich:

Karzinome: $P(t) = 100\, e^{-0{,}13977\, t}$ (Abb. 11)

Sarkome : $P(t) = 100\, e^{-0{,}13367\, t}$ (Abb. 12)

Bei etwa 10 % der Karzinompatienten, die "tatsächlich" pro Jahr gestorben sind, können statistisch gesehen "natürliche" Todesursachen angenommen werden.

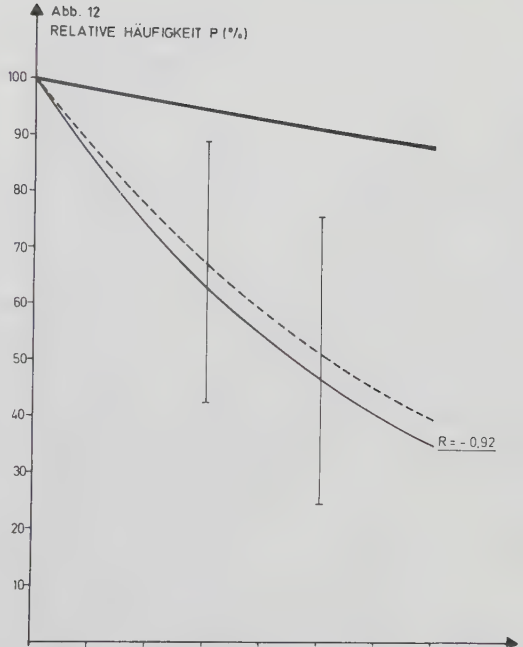
2.11.2. Darlegung der Behandlungserfolge, Vergleich mit Literaturangaben

Aus Tabelle 17 und den Abbildungen 11 - 17 sind die relativen Überlebenshäufigkeiten 3 bzw. 5 Jahre nach der Behandlung zu entnehmen. Aus den Abbildungen 13 und 14 ist zu entnehmen, daß die Prognose beim Lymphoepitheliom und beim anaplastischen Karzinom sehr viel günstiger zu sein scheint als beim Transitionalzell- und Plattenepithelkarzinom. Diese Tatsache wird durch Beobachtungen von JAHNKE (49) gestützt.
Abbildung 15 zeigt die deutliche Abnahme der Überlebensaussichten, sobald knöcherne Strukturen mitbefallen sind.
Sind zervikale Lymphknoten palpabel, wird die Prognose sprungartig schlechter. Dabei scheint das Ausmaß der regionären Metastasierung eine untergeordnete Rolle zu spielen (Abb. 16).
Aus Abbildung 17 erkennt man die umgekehrte Proportionalität zwischen dem Stadium der Krebserkrankung und der Prognose.

Leider, und das muß ausdrücklich hervorgehoben werden, sind die unterschiedlichen Prognosen statistisch nicht zu sichern. Durch die Aufteilung des Patientenguts in Untergruppen entstehen so kleine Grundgesamtheiten, daß sich die 90 % - Vertrauensbereiche überschneiden. Bei der graphischen Darstellung der Überlebenskurven wurde deshalb außer bei Abbildung 11 und 12 auf die Markierung dieser Vertrauensbereiche verzichtet. In Tabelle 18, 19 und 20 sind einige Therapieergebnisse, entnommen aus der Fachliteratur, aufgeführt.
Nach Angaben von BOHNDORF und KAMSKI (16) liegen die 5- Jahresüberlebensziffern, gemittelt aus Untersuchungen verschiedener Autoren, in der Zeit von 1944 - 1973 bei 26 % (s = +/- 7,25 %).

Die Angaben in Klammern stellen die um die "natürliche" Sterbenswahrscheinlichkeit korrigierten Überlebensziffern dar.

Tab. 17	Überlebende in Prozent nach n Jahren		50% der Patienten leben noch nach n Jahren
	3 Jahre	5 Jahre	
alle Karzinome	63,2 (65,8)	46,5 (49,7)	4,53 (4,96)
Lymphoepitheliome	74,4 (77,4)	61,1 (65,2)	7,02 (8,11)
anaplastische Karzinome	73,1 (76,1)	59,4 (63,4)	6,65 (7,61)
Transitionalzellkarzinome	55,3 (57,5)	37,2 (39,8)	3,51 (3,76)
Plattenepithelkarzinome	47,4 (49,4)	28,9 (30,8)	2,79 (2,95)
T_1	75,8 (78,9)	63,1 (67,4)	7,52 (8,79)
T_{2+3}	71,8 (74,7)	57,6 (61,6)	6,28 (7,15)
T_4	42,1 (43,8)	23,6 (25,2)	2,40 (2,52)
N_0	81,3 (84,6)	70,8 (75,7)	10,04 (12,42)
N_1	54,0 (56,2)	35,8 (38,3)	3,38 (3,61)
N_{2+3}	49,9 (51,9)	31,4 (33,5)	2,99 (3,17)
Stadium I + II	74,6 (77,6)	61,4 (65,6)	7,09 (8,21)
Stadium III	63,9 (66,5)	47,4 (50,6)	4,64 (5,09)
Stadium IV	49,2 (51,2)	30,7 (32,8)	2,93 (3,11)
alle Sarkome	63,4 (67,0)	46,7 (51,3)	4,56 (5,19)

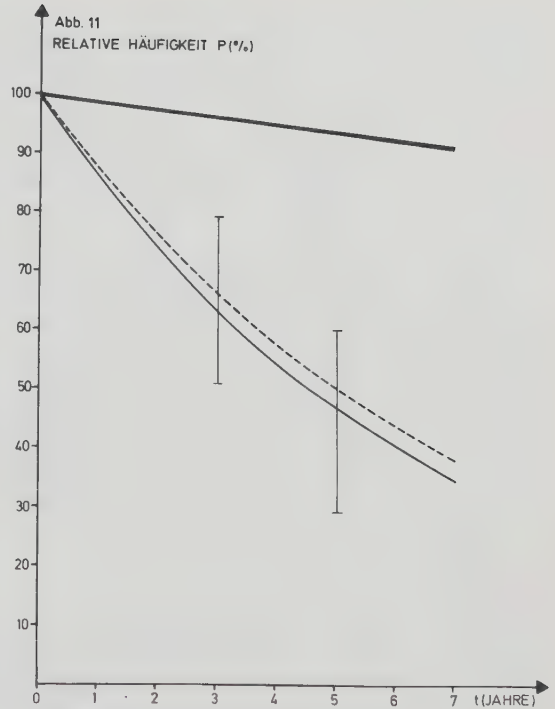


MALIGNE LYMPHOME

naturliche Uberlebungshaufigkeit $P(t) = 100\ e^{-0.01849\,t}$

tatsächliche " " : $P(t) = 100 \cdot e^{-0.15216\,t}$

korrigierte " " . $P(t) = 100\ e^{-0.13367\,t}$



CARCINOME :

naturliche Uberlebungshaufigkeit $P(t) = 100\ e^{-0.01325\,t}$

tatsächliche " " " : $P(t) = 100 \cdot e^{-0.15302\,t}$

korrigierte " " " $P(t) = 100\ e^{-0.13977\,t}$

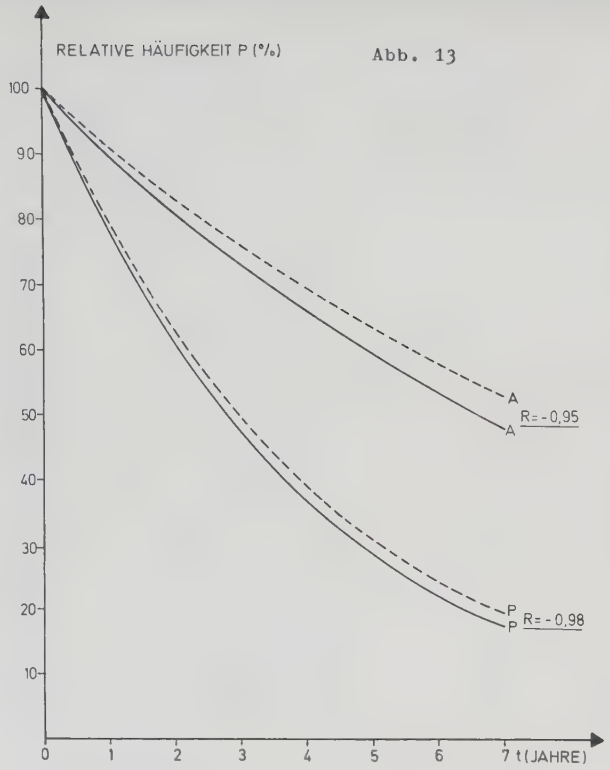


Abb. 13

ANAPLASTISCHES CA.:

tatsächliche Überlebungshäufigkeit: $P(t) = 100 \cdot e^{-0,10431\,t}$

korrigierte " " : $P(t) = 100 \cdot e^{-0,09106\,t}$

PLATTENEPITHELCA.:

tatsächliche Überlebungshäufigkeit: $P(t) = 100 \cdot e^{-0,24861\,t}$

korrigierte " " : $P(t) = 100 \cdot e^{-0,23536\,t}$

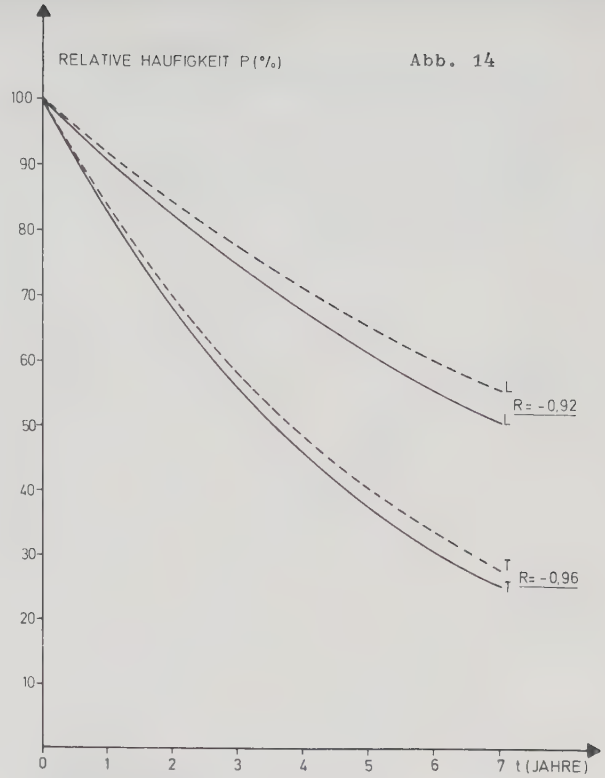


Abb. 14

LYMPHOEPITHELIOM:

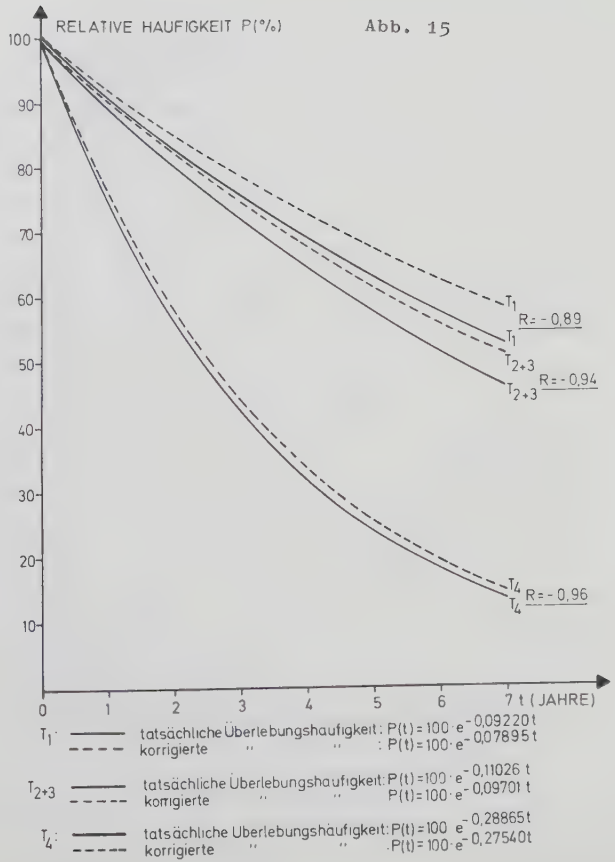
tatsachliche Überlebungshäufigkeit: $P(t) = 100 \cdot e^{-0,09869\,t}$

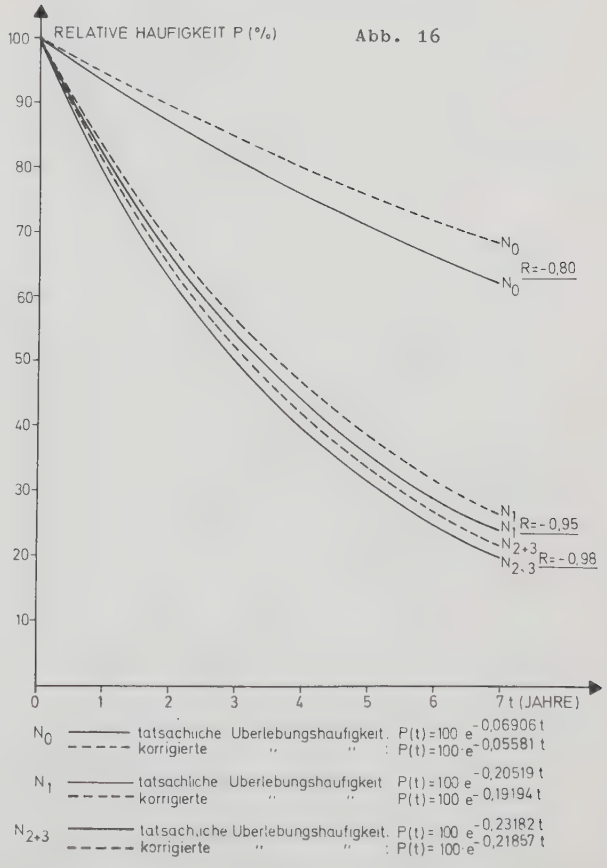
korrigierte " " : $P(t) = 100 \cdot e^{-0,08544\,t}$

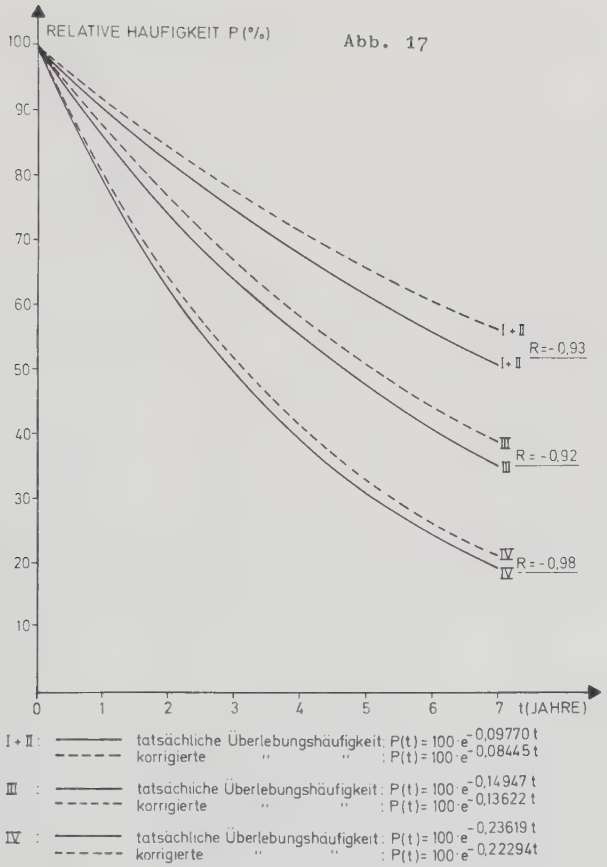
TRANSITIONALZELLCA.:

tatsachliche Überlebungshäufigkeit: $P(t) = 100 \cdot e^{-0,19758\,t}$

korrigierte " " : $P(t) = 100 \cdot e^{-0,18433\,t}$


RELATIVE HAUFIGKEIT P(%)
Abb. 15
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1
2
3
4
5
6
7 t (JAHRE)
T1
R= - 0,89
T1
T2+3
T2+3
R= - 0,94
T4
T4
R= - 0,96
T1: tatsächliche Überlebungshaufigkeit: P(t) = 100 · e^- 0,09220 t
korrigierte " " : P(t) = 100 · e^- 0,07895 t
T2+3 tatsächliche Überlebungshaufigkeit: P(t) = 100 · e^- 0,11026 t
korrigierte " " P(t) = 100 · e^- 0,09701 t
T4: tatsächliche Überlebungshaufigkeit: P(t) = 100 e^- 0,28865 t
korrigierte " " : P(t) = 100 · e^- 0,27540 t


RELATIVE HAUFIGKEIT P (%)
Abb. 16
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1
2
3
4
5
6
7 t (JAHRE)
N0
N0
R= -0,80
N1
N1
R= - 0,95
N2+3
N2+3
R= - 0,98
N0 tatsächliche Überlebungshaufigkeit. P(t) = 100 e^-0,06906 t
korrigierte " " : P(t) = 100 · e^-0,05581 t
N1 tatsächliche Überlebungshaufigkeit P(t) = 100 e^-0,20519 t
korrigierte " " P(t) = 100 e^-0,19194 t
N2+3 tatsächliche Überlebungshaufigkeit. P(t) = 100 e^-0,23182 t
korrigierte " " : P(t) = 100 · e^-0,21857 t


RELATIVE HAUFIGKEIT P(%)
Abb. 17
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1
2
3
4
5
6
7
t(JAHRE)
I + II
R = - 0,93
III
R = - 0,92
IV
R = - 0,98
I + II : tatsächliche Überlebungshäufigkeit: P(t) = 100 · e^-0,09770 t
korrigierte " " : P(t) = 100 · e^-0,08445 t
III : tatsächliche Überlebungshäufigkeit: P(t) = 100 · e^-0,14947 t
korrigierte " " : P(t) = 100 · e^-0,13622 t
IV : tatsächliche Überlebungshäufigkeit: P(t) = 100 · e^-0,23619 t
korrigierte " " : P(t) = 100 · e^-0,22294 t

Tab. 18

5 - Jahresüberlebensziffern beim Nasopharynxkarzinom	
G. Alth et al. (2)	15,5 %
J. Bohorquez (18)	21 %
J. Creely et al. (28)	19 %
G. Glanzmann et al. (45)	30 %
H.F. Hare et al. (46)	58 %
M.F. Loring (63)	29,5 %
J.E. Meyer, C.C. Wang (68)	39 %
H.C. Moench, T.L. Phillips (72)	31 %
P.W. Scanlon et al. (83)	30 %
M.C. Schmidt (85)	31 %
P.P. Shedd et al. (88)	17,8 %
N. Urdaneta et al. (93)	27 %
J.M. Vaeth (94)	28 %

Tab. 19

5 - Jahresüberlebensziffern	Sarkome	Karzinome
W. Bohndorf, W. Kamski (16)	38,1 %	34,8 %
H. Frommhold, F. Gauwerky (38)	27,3 %	24,6 %
J. Lindström, O. Hallen (62)	42 %	24 %
M. Lederman (in 99)	22 %	19 %

Tab. 20 : 5 - Jahresüberlebensziffern (Angaben verschiedener Autoren)

	Plattenepithel=karzinome	Transitional=zellkarzinome	Lympho=epitheliome	anaplastische Karzinome
J.F. Bohorquez (18)	6,8 %	-	-	18,5 %
G.H. Fletcher, R.R. Million (36)	33 - 41 %	-	40 - 45 %	-
C.H. Fernandez et al. (35)	-	-	63 %	-
H.F. Hare, Q.E. Crews (46)	13 %	-	53 %	-
K.H. Kärcher et al. (53)	-	-	50 %	-
M.F. Loring (63)	26 %	40 %	62 %	8,3 %
P.W. Scanlon (83)	22 %	-	-	32 %
N. Urdaneta et al. (93)	10 %	-	43 %	-
C.C. Wang, J.E. Meyer (97)	30 %	48 %	44 %	35 %

2.11.3. Vorstellung einer besseren Methode, Therapieergebnisse zu bewerten

Neben der eingangs erwähnten Methode, die Therapieergebnisse anhand der korrigierten Überlebenshäufigkeiten objektiver bewerten zu können, soll an dieser Stelle eine zusätzliche Möglichkeit vorgestellt werden:
Es ist fraglich, ob die absolute Überlebenszeit überhaupt ein sinnvolles Kriterium für die Qualität einer Krebsbehandlung darstellt. Dazu folgendes Beispiel:

a) Ein Patient im Alter von 80 Jahren lebt nach Therapie 5 Jahre und hat damit 100 % der Lebenserwartung eines 80jährigen ohne Krebs erreicht.

b) Ein 20jähriger lebt bei der gleichen Krankheit nach der Behandlung ebenfalls 5 Jahre. Bei ihm machen diese 5 Jahre allerdings nur 10 % der Lebenserwartung eines gleichaltrigen Gesunden aus.

Beide Therapieergebnisse werden bei der Erstellung von Überlebenskurven gleichwertig berücksichtigt, obwohl das Ergebnis im Falle a ideal, in b dagegen sehr bescheiden ist.

Als Möglichkeit, die verschiedenen Erkrankungsalter auszuschalten und vergleichbare Merkmale für die Überlebenszeit zu finden, wird hier vorgeschlagen, die tatsächliche Überlebenszeit in Relation zur Lebenserwartung gleichaltriger, gesunder Menschen zu setzen. Die "natürlichen" Lebenserwartungen sind aus den offiziellen Sterbetafeln nach Alter und Geschlecht getrennt zu entnehmen.

Manche Krebskranken sterben nicht an ihrem Tumorleiden, sondern an Erkrankungen oder Folgen von Unfällen. In der Literatur tauchen derartige Fälle gelegentlich unter "interkurrent verstorben" auf und werden bei der Erstellung von Überlebenskurven nicht zu den Verstorbenen gezählt (54).

Von dieser Differenzierung der Todesursachen, die machmal die Absicht, Therapieergebnisse aufzuwerten, verbirgt, sollte man meiner Ansicht nach Abstand nehmen. Die Klassifizierung der Todesursachen zählt zu den subjektiven Merkmalen (82b). Sie ist von persönlichen Anschauungen anderer Ärzte abhängig und somit als Basis statistischer Untersuchungen wenig geeignet. Vergleicht man die Überlebenszeiten der beobachteten Patienten mit der Lebenserwartung gleichaltriger Gesunder, sind die Todesursachen einzelner Krebskranker nicht mehr von Interesse. Beide, Krebskranke und Gesunde, werden statistisch gesehen mit der gleichen Wahrscheinlichkeit aus nicht - tumorbedingten Gründen sterben.

Graphische Darstellung:

Auf der Abszisse trägt man auf: x = Überlebenszeit in Relation zur Lebenserwartung

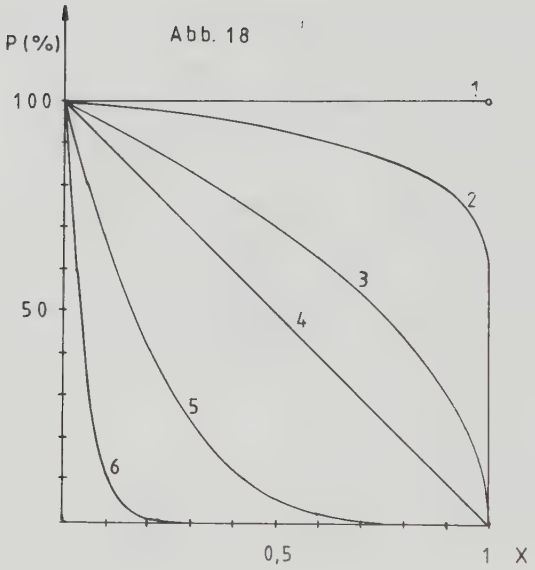
$(0 \leq x < 1$, oder $0\,\% \leq x < 100\,\%)$

Die Ordinate gibt wie bisher die relative Häufigkeit P (%) an. In dieses Koordinatensystem wird die Punktwolke der Daten der beobachteten Patienten eingezeichnet. Anhand der Funktion (Gleichung 2), die empirisch ermittelt wurde(21),

Gl. 2: $P(t) = 100\ (1 - x)^b \qquad (0 \leq x < 1)$

kann man auch hier eine Regressionsanalyse durchführen und den Parameter "b" errechnen. Bei Gesunden wird sich "b" nicht signifikant von Null unterscheiden. Abbildung 18 demonstriert die Änderung des Kurvenverlaufs in Abhängigkeit von "b".

Abb. 18



$$P(x) = 100 \ (1 - x)^{b}$$

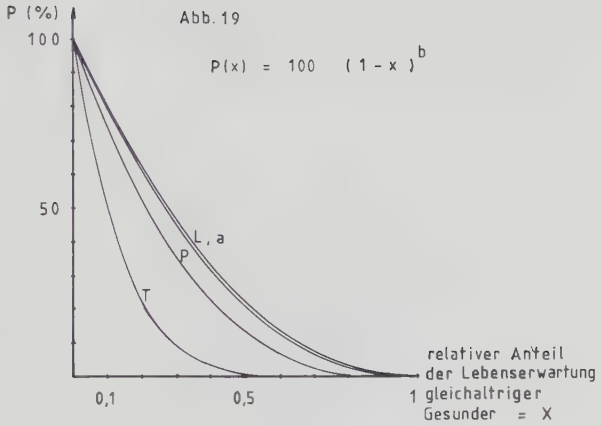
1) b = 0 4) b = 1

2) b = 0,1 5) b = 4

3) b = 0,4 6) b = 20

Wird diese Methode bei dem eigenen Patientenkollektiv angewandt, stellt sich heraus, daß bei den Patienten mit einem Transitionalzellkarzinom nur 0,84 % der Kranken die Hälfte ihrer altersentsprechenden Lebenserwartung erreichen. Bei den Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom sind es immerhin 12 %, die 50 % ihrer "natürlichen" Lebenserwartung erreichen, obwohl die 5-Jahresüberlebenshäufigkeit bei den Transitionalzellkarzinomen mit 37,2 % um 8,3 % höher liegt als bei den Plattenepithelkarzinomen.

Diese Abweichung ist dadurch zu erklären, daß das mittlere Erkrankungsalter der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom mit 63 Jahren um 20 Jahre höher liegt als bei den Kranken mit einem Transitionalzellkarzinom. (siehe Abb. 19)



a :	anaplastisches Carcinom	:	b =	2,34	r^2 =	0,87
L :	Lymphoepitheliom	:	b =	2,46	r^2 =	0,89
T :	Transitionalzellcarcinom	:	b =	6,90	r^2 =	0,87
P :	Plattenepithelcarcinom	:	b =	3,04	r^2 =	0,93

2.12. Rezidive

2.12.1. Lymphknotenrezidive

wurden durchschnittlich ein Jahr nach der Bestrahlung bei 19 % der Patienten nachgewiesen.

2.12.2. Lokalrezidive

entwickelten sich bei 20 % der kurativ bestrahlten Patienten. Sie entstanden vorwiegend in der Schädelbasis, am Rachendach und im Bereich der Choanen, also in jenem Bereich, in dem auch der Primärtumor am häufigsten zu finden ist.
Abbildung 20 gibt die relativen Häufigkeiten der verschiedenen Rezidivlokalisationen im Nasopharynx an.

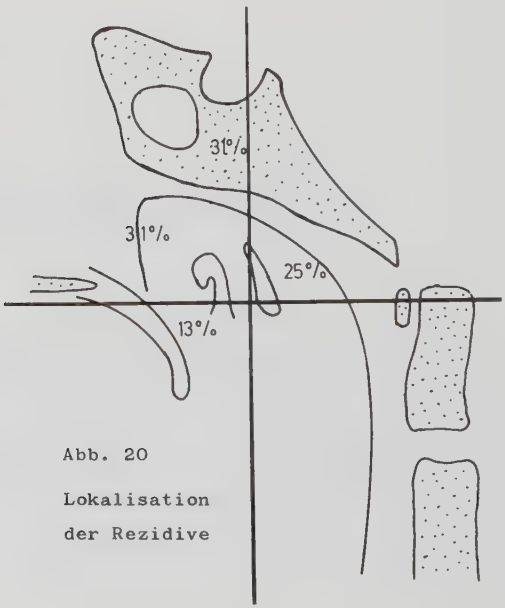


Abb. 20
Lokalisation der Rezidive

3.1. Bewertungskriterien für Bestrahlungspläne

Die Lokalisation und Häufigkeit der Rezidive sowie das Ausmaß der Nebenwirkungen sind für den Strahlentherapeuten ein entscheidendes Kriterium zur Überprüfung der Bestrahlungsplanung. Unzureichende Bestrahlungspläne, bei denen das Zielvolumen nicht gleichmäßig mit Strahlung belegt wird oder die Randgebiete unterdosiert bleiben, begünstigen Rezidive, die aufgrund ihrer ungünstigen Lage und ihrer biologischen Eigenschaften in der Regel schlechter zu beeinflussen sind als der Primärtumor.
Die Aufgabe des Strahlentherapeuten ist es, die durch eine retrospektive Studie dargelegten Mängel angewandter Bestrahlungspläne weitgehend zu beheben. Denn trotz neuer Behandlungskonzepte (systematische Ausnutzung der Kenntnisse über Dosiszeitbeziehung, Sensibilisierung der Tumorzellpopulation durch Chemotherapeutika) bleibt folgende Notwendigkeit bestehen:

a) Für jeden Patienten muß das nachgewiesene und potentiell tumortragende anatomische Gebiet mit der verordneten Strahlendosis im geeigneten Zeitrhythmus getroffen werden.

b) Gleichzeitig sind alle anderen Gebiete außerhalb des Zielvolumens mit möglichst kleiner Dosis zu belasten. Auf alle Fälle dürfen die erlaubten Grenzdosen bei kritischen Organen nicht überschritten werden (41).

Im folgenden sollen 11 verschiedene Bestrahlungsmöglichkeiten nach vier Kriterien diskutiert werden:

1) keine Unterdosierung im Zielvolumen

2) gleichmäßige Strahlenbelegung des Zielvolumens

3) Schonung der Risikogebiete, d.h. steiler Dosisabfall am Rande des Zielvolumens (76)

4) Zuverlässige Realisierbarkeit (Reproduzierbarkeit) der Pläne

3.2. Vorstellung von 11 Feldanordnungen

Plan I:

Opponierende Felder mit Telekobalt, Feldgröße 7 x 9 cm^2,
(Abb. 21).

Plan II:

Opponierende Felder mit Telekobalt, Feldgröße 7 x 9 cm^2, Verwendung eines 5 - Grad - Keilfilters,
(Abb. 23).

Plan III:

Opponierende, 5 - Grad nach dorsal gekippte Felder mit Telekobalt, Feldgröße 7 x 9 cm^2,
(Abb. 25).

Plan IV:

Opponierende, 5 - Grad nach dorsal gekippte Felder mit Telekobalt, Feldgröße 7 x 9 cm^2, Verwendung eines 5 - Grad - Keilfilters,
(Abb. 27)

Plan V:

90 - Grad - Teilrotation um eine Achse über 2 Seiten mit Telekobalt,
(Abb. 29).

Plan VI:

90 - Grad - Teilrotation um 2 Achsen über 2 Seiten mit Telekobalt,
(Abb. 31).

Plan VII:

Telekobaltbestrahlung über 4 Felder, aufgeteilt in 2 opponierende 7 x 9 cm^2 große Felder unter Verwendung von Keilfiltern und 2 ventrale, um 20 Grad nach medial gekippte, 4 x 7 cm^2 große Felder, Gewichtung: 4 : 1 (Abb. 33).
Dieser Plan folgt einer von FLETCHER et al. (36) 1965 - 1966 diskutierten Möglichkeit.

a) Verwendung eines 5 - Grad - Keilfilters (Abb. 34),
b) Verwendung eines 8,5 - Grad - Keilfilters (Abb. 35),
c) Verwendung eines 12,5 - Grad - Keilfilters (Abb. 36).

Plan VIII:

Telekobaltbestrahlung über 4 Felder, aufgeteilt in 2 opponierende, 7 x 9 cm^2 große, 5 - Grad nach dorsal gekippte Felder unter Verwendung eines 8,5 - Grad Keilfilters und 2 ventrale, um 20 Grad nach medial gekippte, 4 x 7 cm^2 große Felder,
Gewichtung: 4 : 1 (Abb. 37).

Plan IX:

Telekobaltbestrahlung über 4 Felder, aufgeteilt in opponierende, 7 x 9 cm^2 große Stehfelder unter Verwendung eines 8,5 - Grad - Keilfilters und 2 ventrale, um 20 Grad nach medial gekippte, 4 x 7 cm^2 große Gesichtsfelder unter Verwendung von 8,5 - Grad - Keilfiltern,
Gewichtung: 4 : 1 (Abb. 39).

Plan X:

Bestrahlung mit 42 MeV Photonen eines Betatrons über opponierende Stehfelder, Feldgröße 7 x 9 cm^2, (Abb. 41).

Plan XI:

Bestrahlung mit 42 MeV Photonen eines Betatrons über 4 Felder, 2 opponierende Stehfelder (7 x 9 cm^2) und 2 ventrale, um 20 Grad nach medial gekippte, 4 x 7 cm^2 große Gesichtsfelder,
Gewichtung: 4 : 1 (Abb. 43).

3.3. Ermittlung der Isodosenlinien

Zu den vorstehenden Bestrahlungsplänen werden für einen vom Computertomographen ermittelten Querschnitt durch den Nasenrachen die Summationsisodosen in einem mathematischen Modell ermittelt. Die Rechnerprogramme von J. van de GEIJN (42) dienen dabei als Grundlage. Absorptionsunterschiede zwischen Knochen und Weichteile sind bei der Hochenergietherapie vernachlässigbar klein. Jedoch müssen die verschiedenen Absorptionskoeffizienten von Gewebe und Luft, die im Cavum nasi und in den Nasennebenhöhlen enthalten ist, bei der Konstruktion der Isodosenlinien berücksichtigt werden.

TELEKOBALT

KONTRALATERALE STEHFELDER (PLAN I)

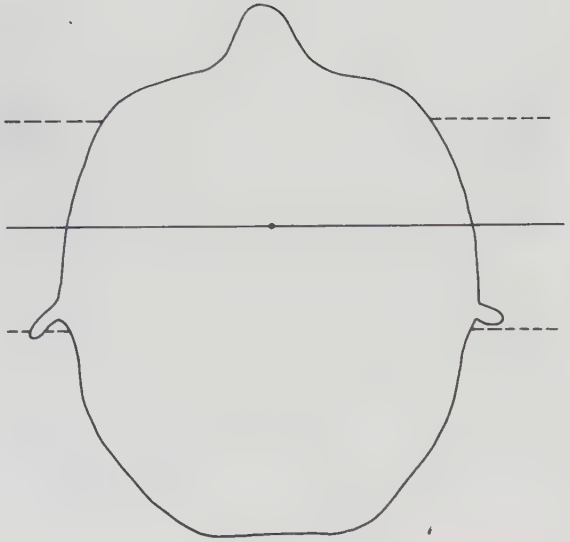


Abb 21

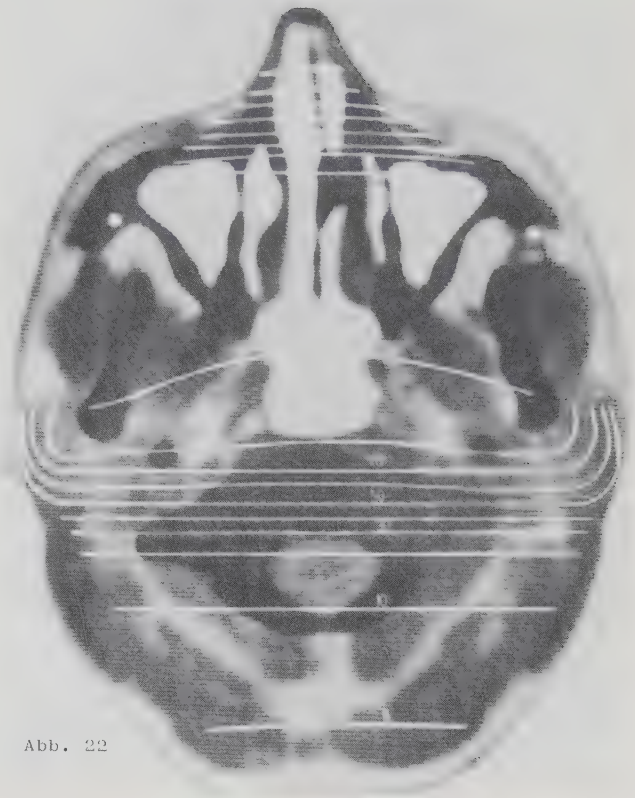


Abb. 22

TELEKOBALT

KONTRALATERALE STEHFELDER MIT 5°KEILFILTER

(PLAN II)

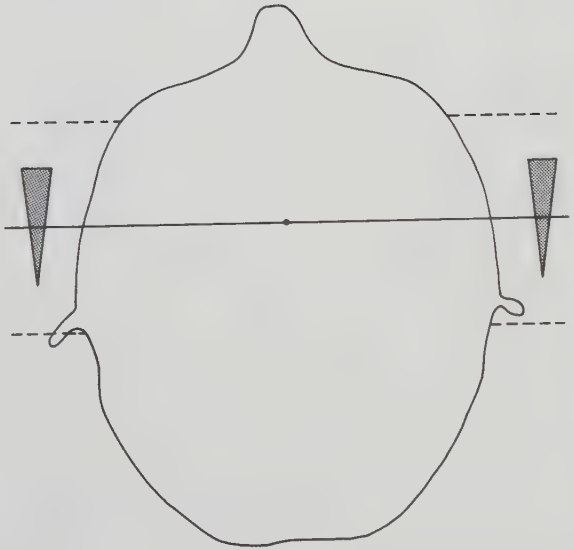


Abb 23

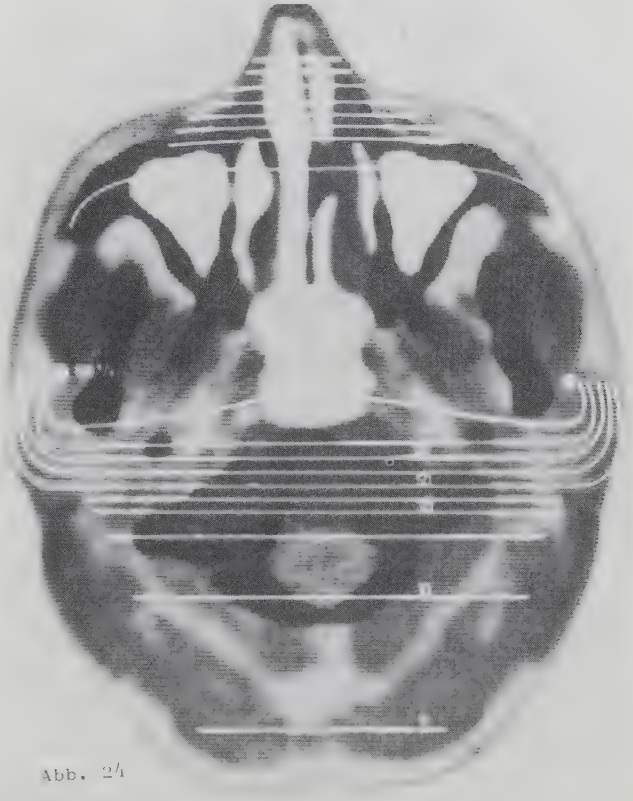


Abb. 24

TELEKOBALT

KONTRALATERALE FELDER (5° nach dorsal gekippt)
(PLAN III)

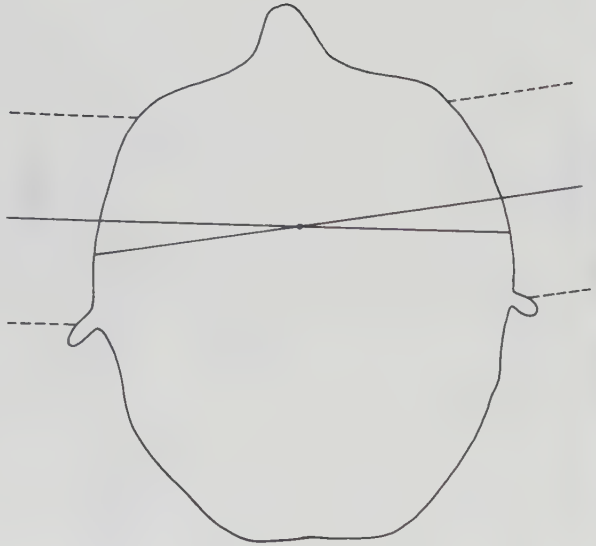


Abb. 25

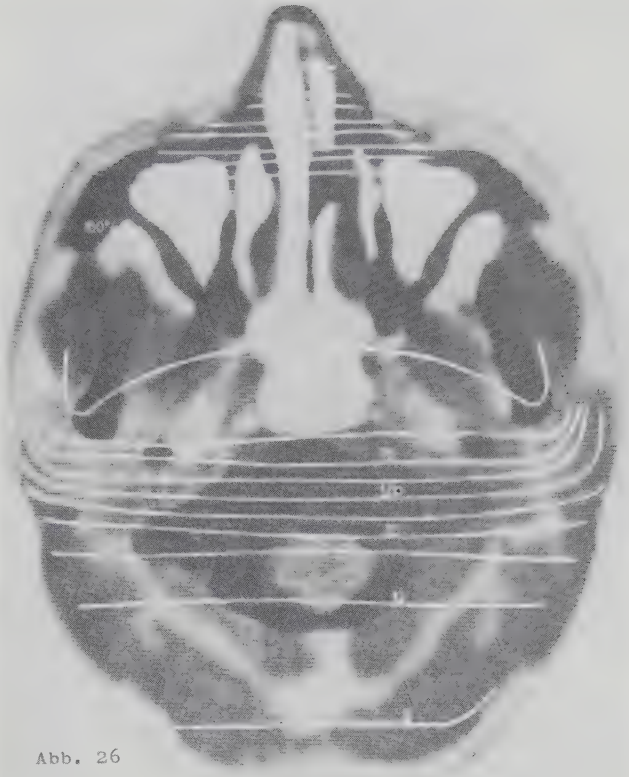


Abb. 26

TELEKOBALT.

KONTRALATERALE FELDER,(5° nach dorsal gekippt) 5° KEILFILTER
(PLAN IV)

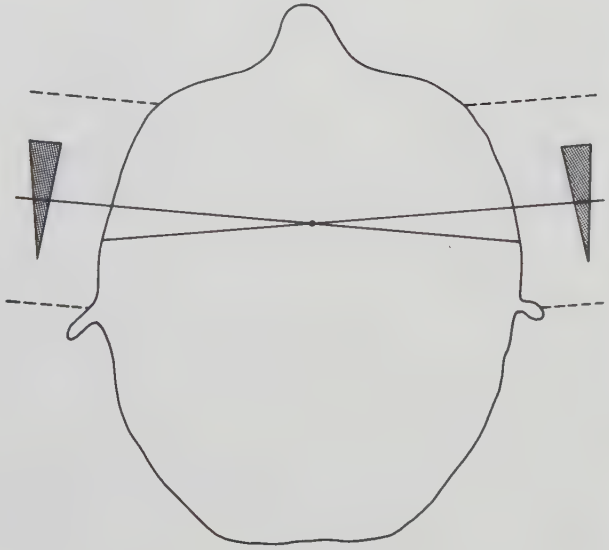


Abb. 27

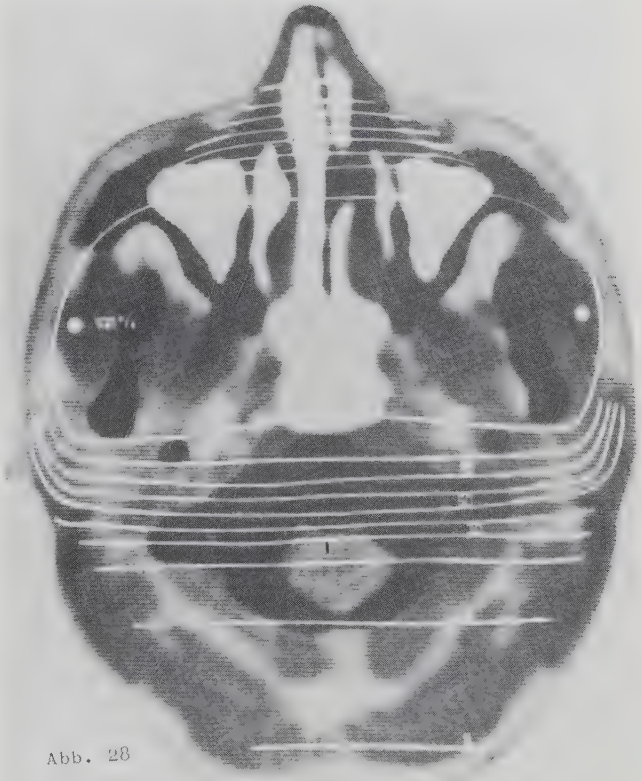


Abb. 28

TELEKOBALT

90° TEILROTATION ÜBER 2 SEITEN, GEMEINSAME DREHACHSE

(PLAN V)

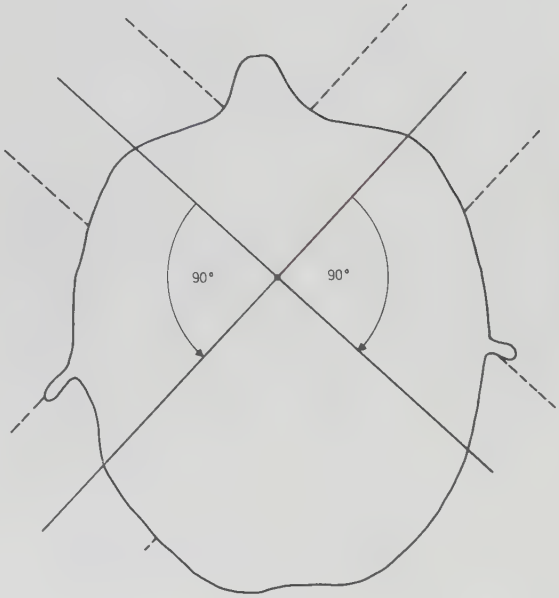


Abb. 29

Abb. 30

TELEKOBALT

90° TEILROTATION UBER 2 SEITEN, 2 DREHACHSEN
(PLAN VI)

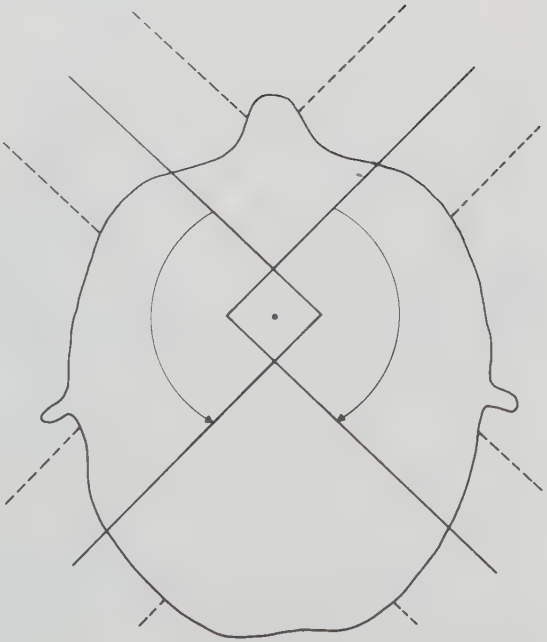


Abb 31

Abb. 32

TELEKOBALT

KONTRALATERALE FELDER, KEILFILTER
U VENTRALE FELDER (20° NACH MEDIAL GEKIPPT)
GEWICHTUNG 4:1
(PLAN VII)

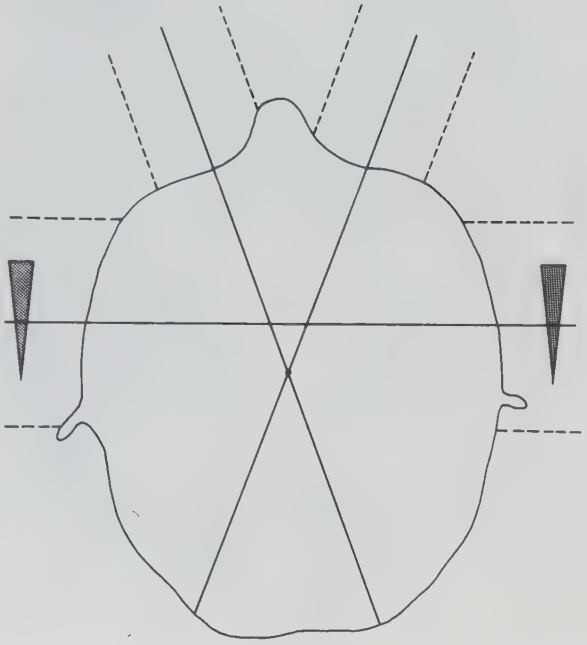


Abb 33

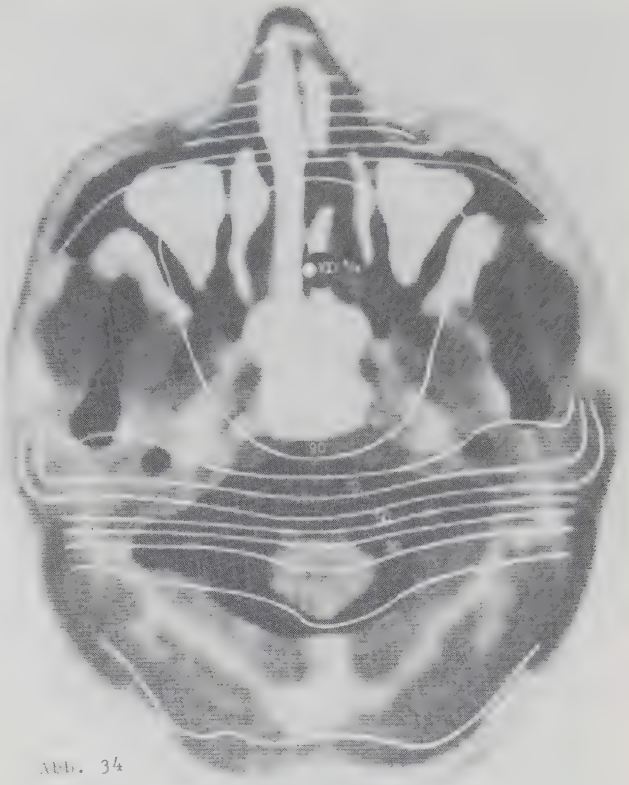


Abb. 34

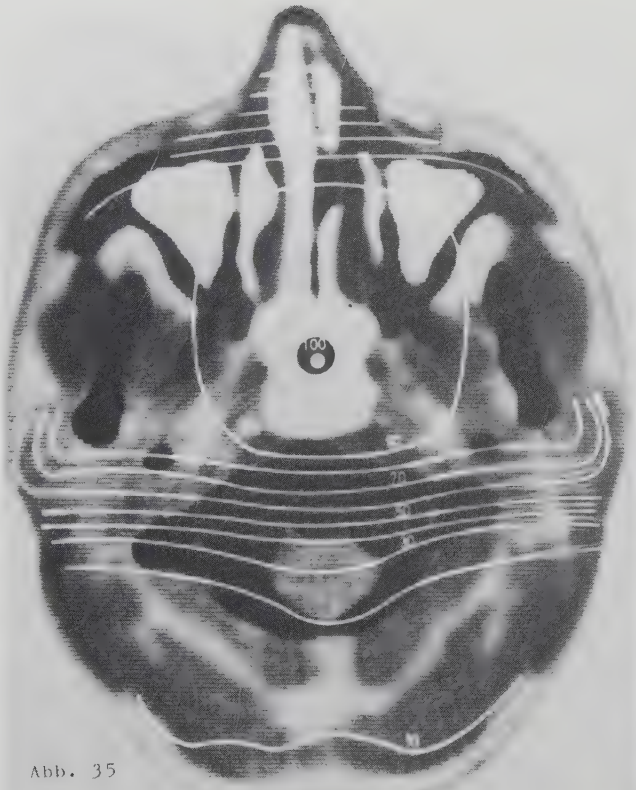


Abb. 35

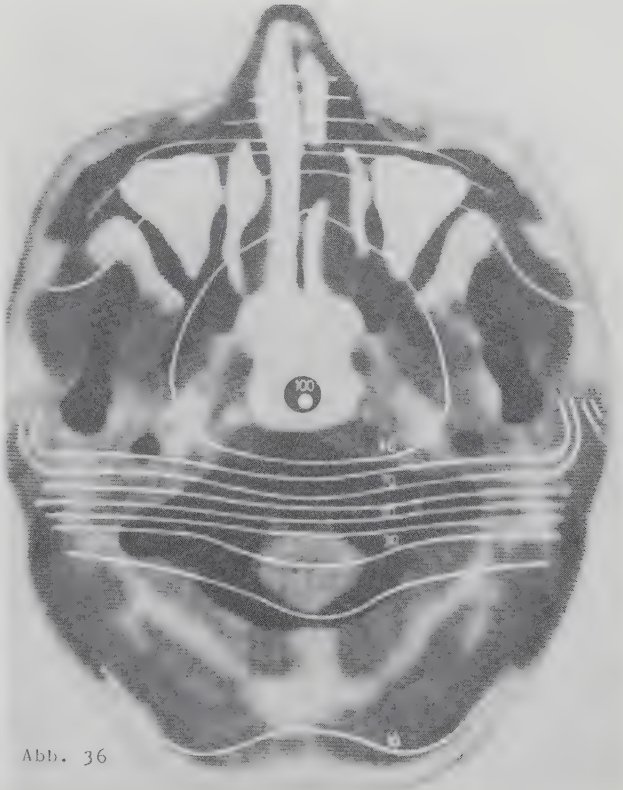


Abb. 36

TELEKOBALT:

KONTRALATERALE FELDER, (5° nach dorsal gekippt) KEILFILTER
U. VENTRALE FELDER, (20° nach medial gekippt)
GEWICHTUNG: 4:1
(PLAN VIII)

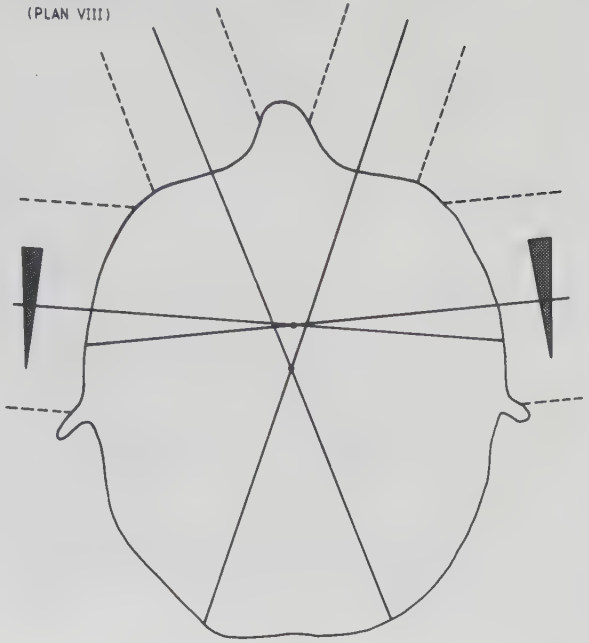


Abb. 37

Abb. 38

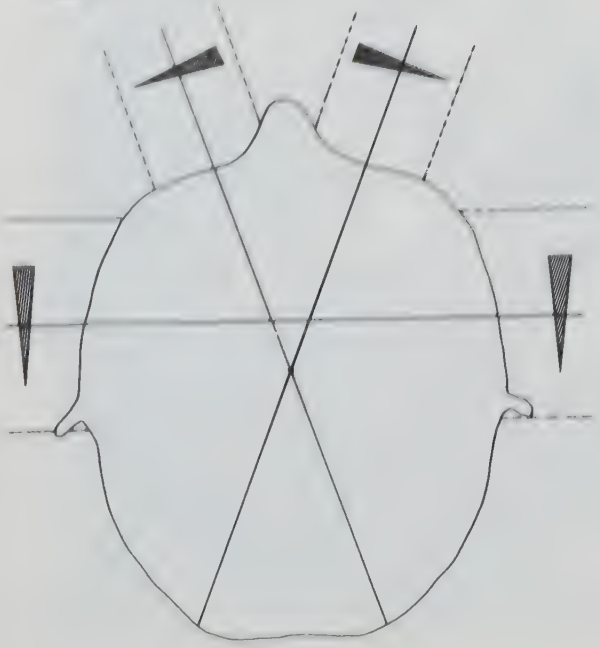


Abb 39

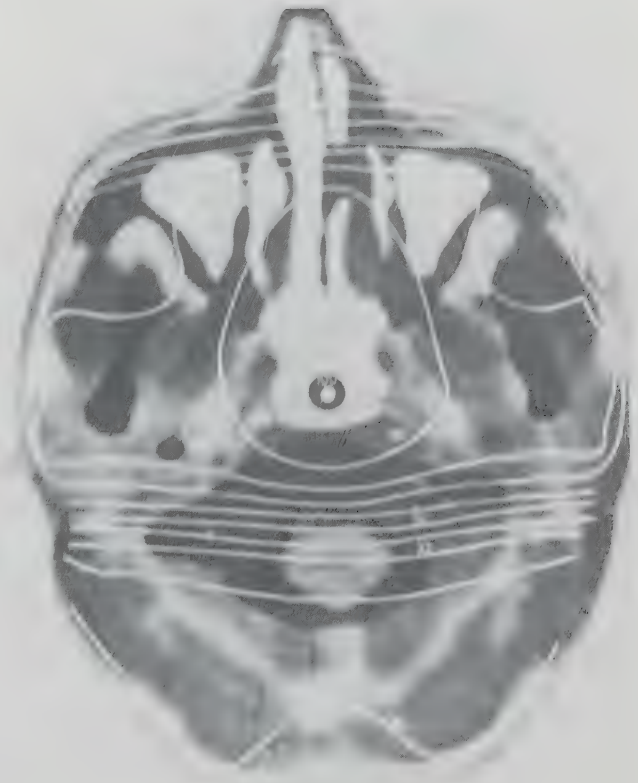


Abb. 40

42 MeV BREMSSTRAHLEN.

KONTRALATERALE STEHFELDER
(PLAN X)

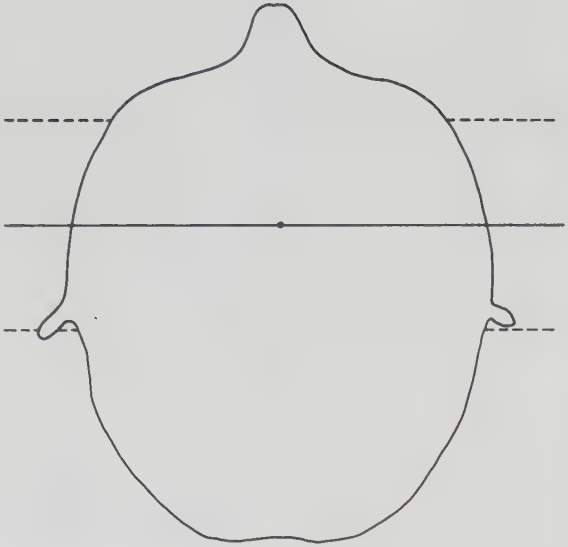


Abb 41

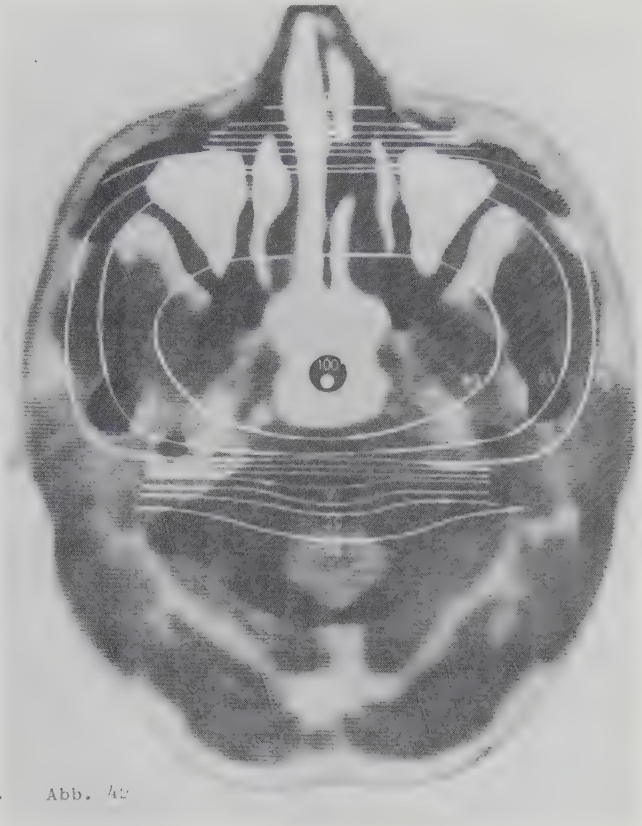


Abb. 42

42 MeV BREMSSTRAHLEN

KONTRALATERALE STEHFELDER U. VENTRALE FELDER
(20° NACH MEDIAL GEKIPPT)
GEWICHTUNG 4:1
(PLAN XI)

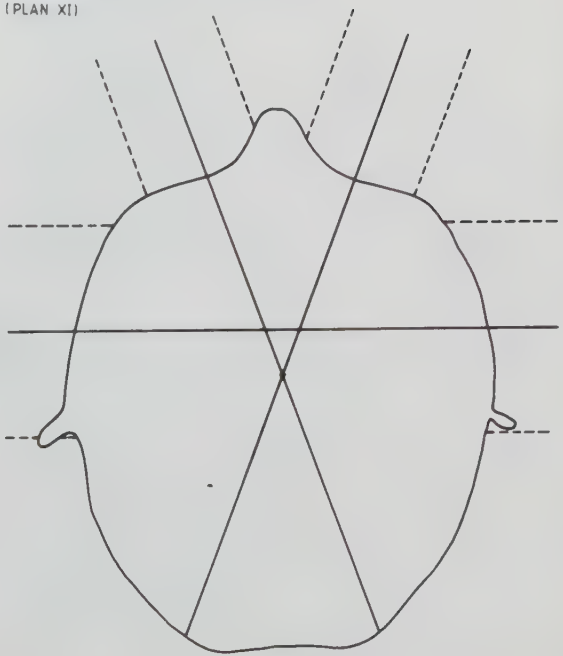


Abb 43

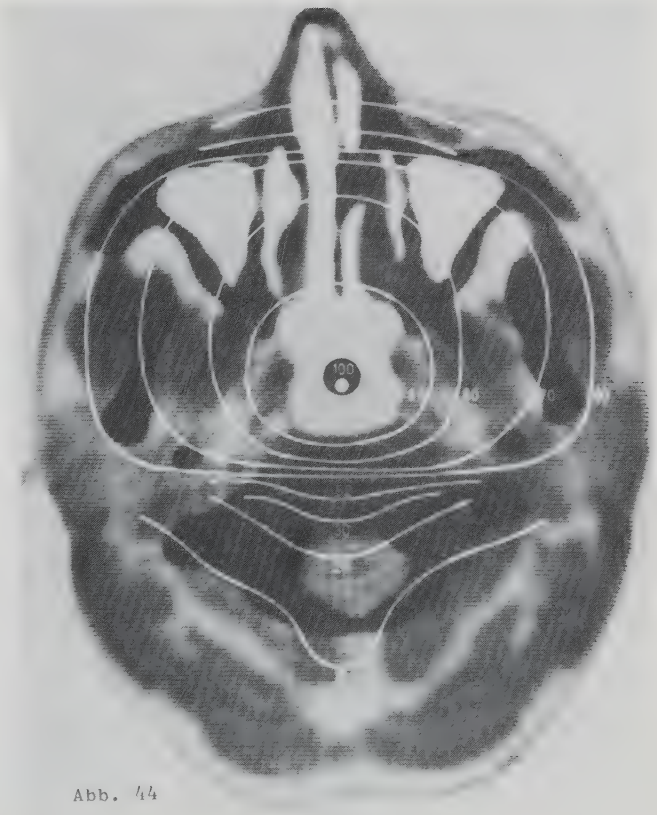


Abb. 44

3.4. Diskussion der Pläne

Die aufgeführten Bestrahlungspläne können an einer konstruierten Querschnittskontur in Höhe des Nasopharynx auf ihre Eignung geprüft werden. Dazu wird das potentiell tumortragende Gewebe von einer Linie "a" umfaßt, eine zweite Linie "b" schließt zusätzlich das Parapharyngeum ein. Darüber hinaus sind in Abbildung 10 noch drei Referenzlinien eingezeichnet (41).

1) Referenzlinie in transversaler Richtung durch die Rosenmüller'schen Gruben
2) Sagittale Referenzlinie mitten durch den Nasopharynx
3) Referenzlinie mit Verlauf durch Halsmark und Auge

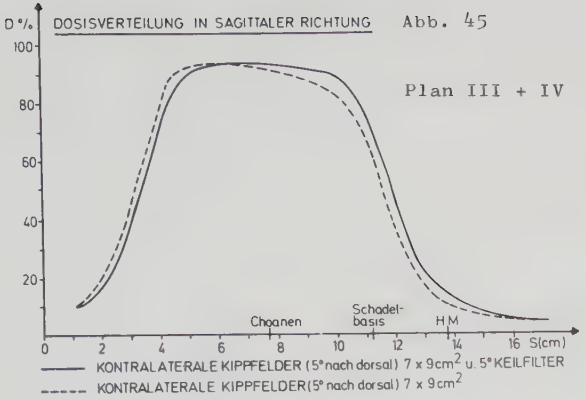
Betrachtet man die Dosisverteilung entlang dieser Linien, so ist ein Vergleich der Bestrahlungspläne untereinander möglich. Durch Übertragung der dargelegten Beurteilungskriterien auf die genannten 11 Bestrahlungsordnungen konnten die in den Abbildungen 45 bis 53 graphisch dargestellten Dosisverteilungen gewonnen werden.
Mit den Plänen I und II (Abb. 22, 24) kann eine recht breitflächige, homogene Bestrahlung des Zielvolumens erreicht werden. Allerdings fallen die Dosisspitzen in den lateralen Partien des Querschnitts unangenehm auf. Würde das Volumen innerhalb der 90 % - Isodose mit einer Strahlendosis von 6000 rad belastet, so läge das Dosenmaximum bei 6667 rad. Organe in diesem Bereich (Parotis, Kiefergelenke) sind einem erheblichen Schadensrisiko ausgesetzt.

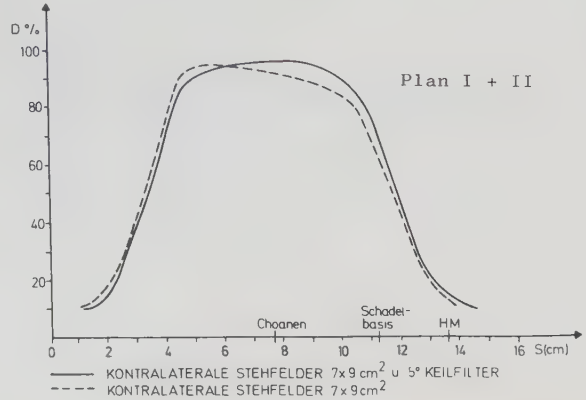
Trotz der einfachen Feldeinstellung besteht die Notwendigkeit, die dorsale Begrenzung des Bestrahlungsfeldes sorgfältig an die Lage des Halsmarkes anzupassen. Durch Anwendung von Keilfiltern läßt sich mit steigendem Winkel das Dosismaximum nach dorsal verlagern. Das Kippen der kontralateralen, opponierenden Stehfelder 5 Grad nach dorsal (Plan III und IV) (Abb. 26, 28) bringt kaum eine Veränderung der Isodosen mit sich.

Unter Anwendung von Plan V und VI (Abb. 30, 32) wird zwar das Dosismaximum inmitten des Nasenrachen verlagert, jedoch ist die Bestrahlung des potentiellen Tumorvolumens inhomogen. Ferner bleiben die Randgebiete unterdosiert, da der Dosisabfall zum Gesunden hin relativ flach verläuft. Bestrahlt man ein ausreichend großes Volumen (80 % - Isodose) mit der Tumorvernichtungsdosis von 6000 rad, so muß mit einer Halsmarkbelastung von 3000 rad gerechnet werden. Deshalb scheint der praktische Wert dieser Bestrahlungspläne nicht zuletzt wegen des größeren technischen Aufwandes bei der Durchführung gering zu sein.

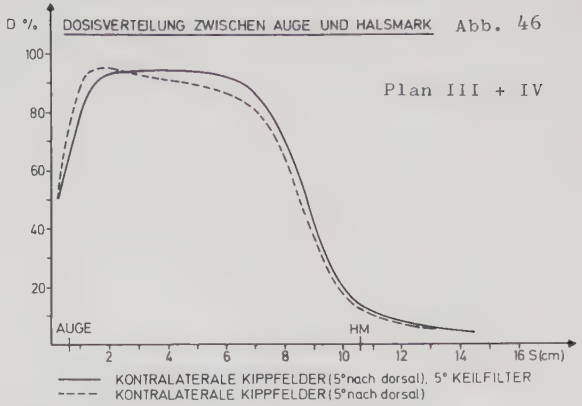
Günstigere Verhältnisse entlang der Referenzlinien zeigt Plan VII a - c (Abb. 34, 35, 36). Das Dosismaximum liegt mitten im Zielvolumen und kann durch Veränderung der Keilfilterwinkel in sagittaler Richtung verschoben werden. Die Wahl des Keilfilters gestattet eine individuelle Anpassung der 90 % - Isodose an die lokale Tumorausdehnung.
Die Bestrahlung des Nasenrachens über ventrale Gesichtsfelder macht wegen der hohen Strahlensensibilität der Augenlinse die Aussparung mit einem Bleisatelliten erforderlich.
Verglichen mit den Plänen I und II, die bei der Behandlung des eigenen Krankenguts Anwendung fanden, stellt Plan VII eine durchaus interessante Alternative dar.
Das Kippen der opponierenden Stehfelder (Plan VIII)(Abb. 38) sowie die zusätzliche Anwendung von Keilfiltern bei der Bestrahlung über die ventralen Gesichtsfelder (Plan IX)(Abb. 40) ergibt keine prinzipiellen Unterschiede gegenüber Plan VII.
Bei den bisher erwähnten Feldanordnungen fanden für die Teletherapie die γ - Strahlen des Kobalt - 60 - Isotops Anwendung.

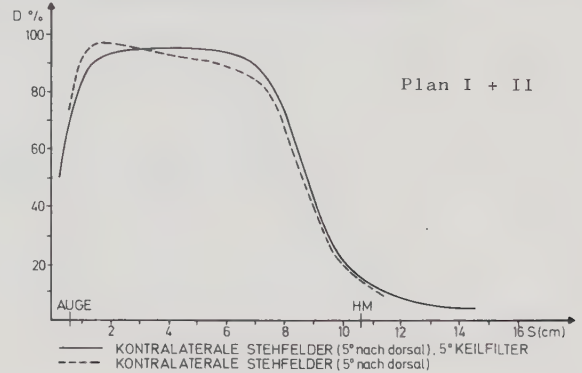
DOSISVERTEILUNG IN SAGITTALER RICHTUNG Abb. 45

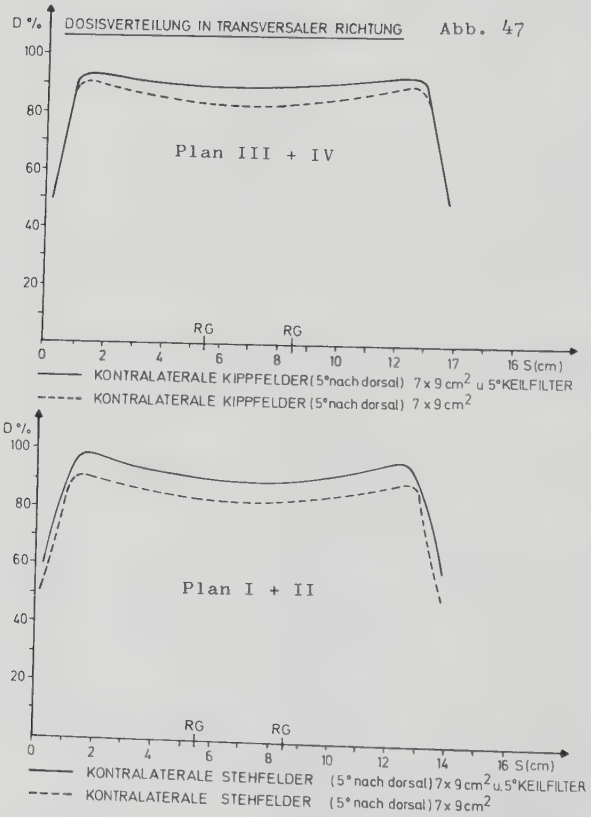




DOSISVERTEILUNG ZWISCHEN AUGE UND HALSMARK Abb. 46






D %
DOSISVERTEILUNG IN TRANSVERSALER RICHTUNG
Abb. 47
100
80
60
40
20
Plan III + IV
RG
RG
0
2
4
6
8
10
12
17
16 S(cm)
KONTRALATERALE KIPPFELDER(5°nach dorsal) 7 x 9 cm² u 5°KEILFILTER
KONTRALATERALE KIPPFELDER (5°nach dorsal) 7 x 9 cm²
D %
100
80
60
40
20
Plan I + II
RG
RG
0
2
4
6
8
10
12
14
16 S(cm)
KONTRALATERALE STEHFELDER (5° nach dorsal) 7 x 9 cm² u. 5°KEILFILTER
KONTRALATERALE STEHFELDER (5° nach dorsal) 7 x 9 cm²

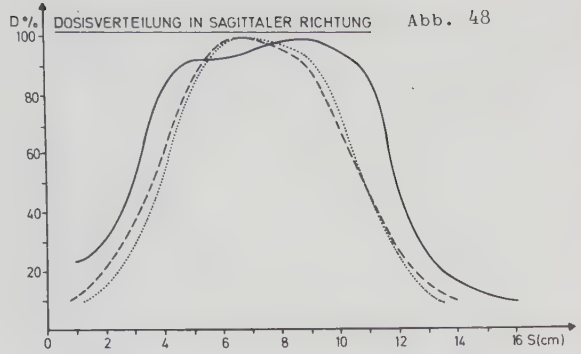
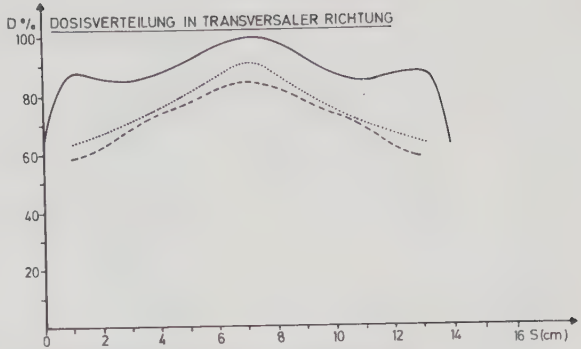
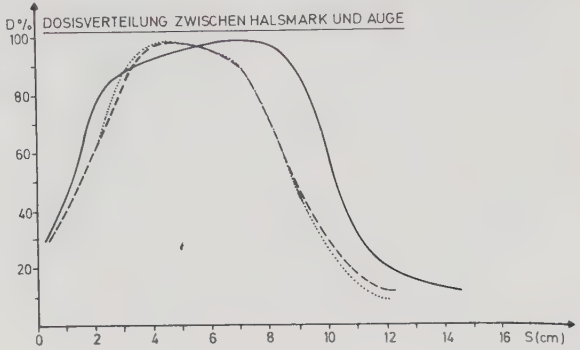


Abb. 48





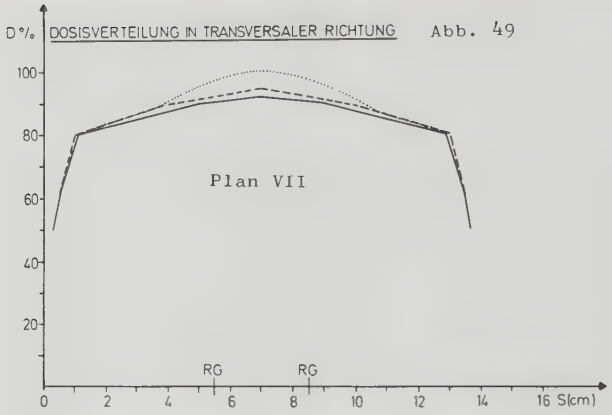
TELEKOBALT.

——— KONTRALATERALE FELDER, 8,5° KEILFILTER, 7x 9cm^2
U. 2 VENTRALE FELDER (20° NACH MEDIAL GEKIPPT), 8,5° KEILFILTER
GEWICHTUNG: 4:1

----- 90° TEILROTATION U. ÜBER 2 SEITEN, 2 ACHSEN

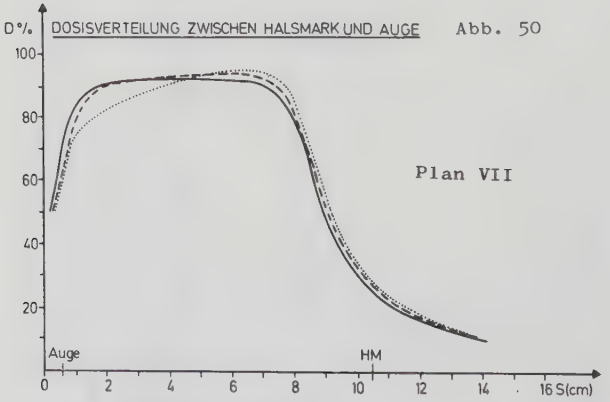
..... 90° TEILROTATION U. ÜBER 2 SEITEN, 1 ACHSE

Plan V, VI und IX



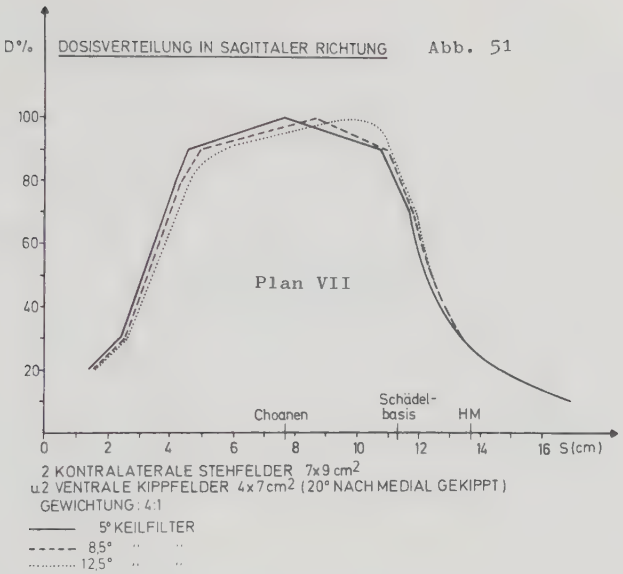
2 KONTRALATERALE STEHFELDER 7 x 9 cm^2
u.2 VENTRALE KIPPFELDER 4 x 7 cm^2 (20° NACH MEDIAL GEKIPPT)
GEWICHTUNG 4:1

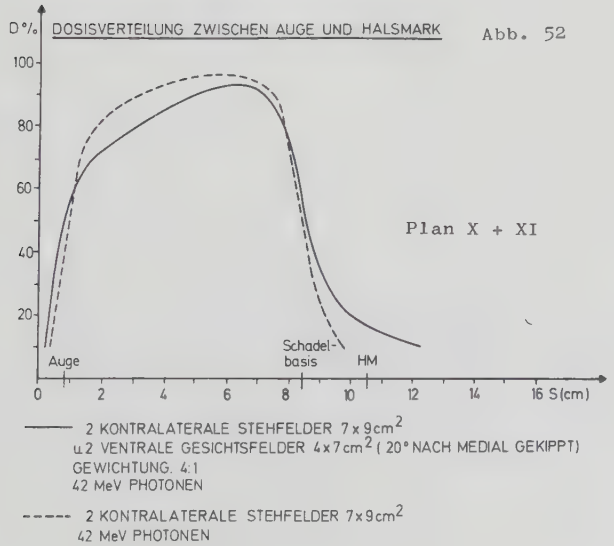
——— 5° KEILFILTER
– – – – 8,5° " "
..... 12,5° " "

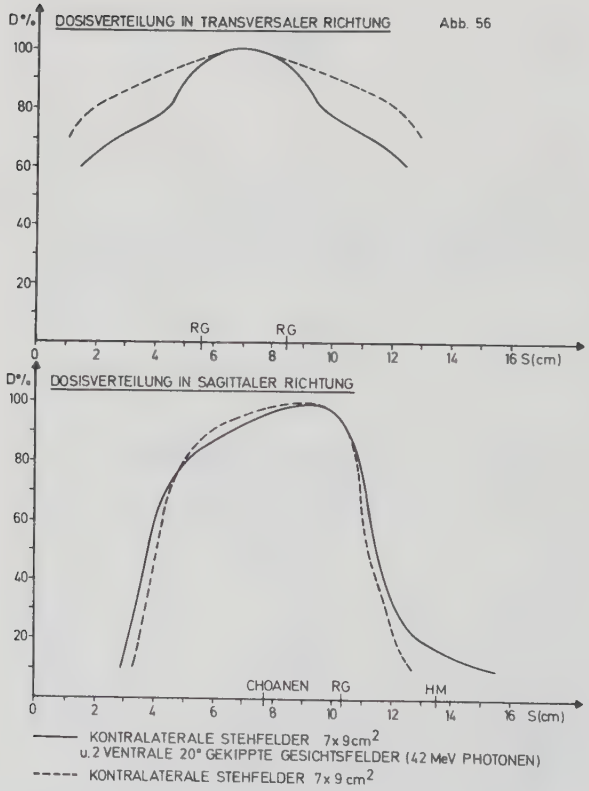


2 KONTRALATERALE STEHFELDER 7 x 9 cm^2
u.2 VENTRALE KIPPFELDER 4 x 7 cm^2 (20° NACH MEDIAL GEKIPPT)
GEWICHTUNG : 4:1

——— 5° KEILFILTER
– – – – 8,5° " "
..... 12,5° " "


D%
DOSISVERTEILUNG IN SAGITTALER RICHTUNG
Abb. 51
100
80
60
40
20
Plan VII
Choanen
Schädel-basis
HM
0
2
4
6
8
10
12
14
16 S(cm)
2 KONTRALATERALE STEHFELDER 7x9 cm2
u.2 VENTRALE KIPPFELDER 4x7cm2 (20° NACH MEDIAL GEKIPPT)
GEWICHTUNG: 4:1
5° KEILFILTER
8,5° ,, ,,
12,5° ,, ,,


D%
DOSISVERTEILUNG ZWISCHEN AUGE UND HALSMARK
Abb. 52
100
80
60
40
20
Plan X + XI
Auge
Schadel-basis
HM
0
2
4
6
8
10
12
14
16 S(cm)
2 KONTRALATERALE STEHFELDER 7x9cm2
u.2 VENTRALE GESICHTSFELDER 4x7cm2 (20° NACH MEDIAL GEKIPPT)
GEWICHTUNG. 4:1
42 MeV PHOTONEN
2 KONTRALATERALE STEHFELDER 7x9cm2
42 MeV PHOTONEN


D%
DOSISVERTEILUNG IN TRANSVERSALER RICHTUNG
Abb. 56
100
80
60
40
20
RG
RG
0
2
4
6
8
10
12
14
16 S(cm)
D%
DOSISVERTEILUNG IN SAGITTALER RICHTUNG
100
80
60
40
20
CHOANEN
RG
HM
0
2
4
6
8
10
12
14
16 S(cm)
KONTRALATERALE STEHFELDER 7x9cm²
u.2 VENTRALE 20° GEKIPPTE GESICHTSFELDER (42 MeV PHOTONEN)
KONTRALATERALE STEHFELDER 7x9 cm²

Plan X + XI

Bei den Plänen X und XI (Abb. 42, 44) findet die Behandlung mit den ultraharten Bremsstrahlen eines Betatrons und einer Photonenenergie von 42 MeV statt. Hierbei werden schließlich Dosisverteilungen entlang der Referenzlinien erreicht, die der Forderung nach Ausstrahlung eines standardisierten Zielvolumens bei weitgehender Schonung der kritischen Organe am nächsten kommen (Abb. 52, 53).

Der Dosisanstieg auf der transversalen und sagittalen Bezugsgeraden zum erweiterten Zielvolumen ist steil. Zum Auge und Halsmark hin wird ein schneller Dosisabfall erreicht. Selbst wenn in Plan X (Abb. 42) die 80 % Isodose gleich 100 % gesetzt würde, wäre die Halsmarkbelastung nur 12 % von 6000 rad. Bei Plan XI (Abb. 44) kann die 70 % - Isodose gleich 100 % gesetzt werden, dabei wäre die Strahlenbelastung noch niedriger als 30 % und damit gut tolerabel. Allerdings ist Plan X in der praktischen Durchführung einfacher zu handhaben.

3.5. Ergebnis

Von den erwähnten Bestrahlungsmöglichkeiten ist die gut reproduzierbare Methode mit ultraharten Photonen bei opponierenden Feldern zu bevorzugen (Plan X). An der Radiologischen Klinik der Universität Bonn ist das Konzept der Strahlenbehandlung entsprechend geändert worden.
Selbstverständlich soll hiermit die weitere Suche nach noch besseren Therapiemöglichkeiten nicht beendet sein. H. SUIT et al. (90) setzen große Hoffnungen in die Protonentherapie, bei der die strahlenbedingten Nebenwirkungen wesentlich geringer sein sollen. Jedoch fehlen bislang ausreichend klinische Erfahrungen, die das bestätigen können.
KITATABAKE et al. (56) empfehlen die kombinierte Anwendung von 10 MeV Bremsstrahlen und Elektronenstrahlen. Weitere hoffnungsvolle Varianten der Strahlentherapie werden zur Zeit in der Behandlung mit Neutronen und Pionen vermutet. Im Vergleich zu den üblichen Strahlenarten läßt sich die Eindringtiefe dieser Strahlen wesentlich exakter einstellen.

Die Unabhängigkeit der Strahlenwirkung dichtionisierender Neutronen- und Pionenstrahlen vom Oxygenierungsgrad des Gewebes bietet hochinteressante Aspekte gerade für die Behandlung von Tumorrezidiven. Der klinische Wert dieser Verfahren müßte jedoch in naher Zukunft eingehend geprüft werden.

Zusammenfassung:

In den Jahren 1968 - 1977 wurden 44 von 63 Patienten mit einem histologisch gesicherten Nasopharynxkarzinom und 15 von 19 Kranken mit einem Sarkom im Nasenrachen einer Strahlentherapie mit kurativer Dosis zugeführt.
Die Überlebensziffern betragen bei den Karzinomen und den Sarkomen nach 3 Jahren jeweils 63 % und nach 5 Jahren 47 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt mit der Ausdehnung des Primärtumors. Im Stadium T_1 beträgt die Überlebenshäufigkeit nach 5 Jahren 63 %, im Stadium T_{2+3} 58 %. Am schlechtesten ist die Prognose, sobald knöcherne Strukturen infiltriert sind. Nur 24 % der Patienten mit dem Tumorstadium T_4 überleben 5 Jahre.
Die Überlebenshäufigkeit sinkt sprungartig (von 71 % auf 31 bis 36 % nach 5 Jahren), sobald zervikale Lymphknotenmetastasen palpabel sind. Das Ausmaß der regionalen Metastasierung scheint dabei eine untergeordnete Rolle zu spielen.
Die Behandlungsergebnisse sind beim Nasopharynxkarzinom ebenfalls abhängig vom histologischen Typ. Die anaplastischen- und lymphoepithelialen Karzinome sind strahlentherapeutisch besser als die Plattenepithel- und Transitionalzellkarzinome zu beeinflussen.

In dieser Arbeit werden die tatsächlichen Überlebenszeiten zusätzlich in Relation zur Lebenserwartung gleichaltriger, gleichgeschlechtlicher, gesunder Menschen gesetzt, wodurch die Therapieergebnisse objektiver zu bewerten sind.

Dabei stellt sich heraus, daß bei den Patienten mit einem Transitionalzellkarzinom , bei denen die 5-Jahres-Überlebensziffer mit 37,2 % um 8,3 % höher liegt als bei den Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, nur 0,84 % die Hälfte ihrer altersentsprechenden Lebenserwartung erreichen. Bei den Kranken mit einem Plattenepithelkarzinom sind es immerhin 12 %, die 50 % ihrer Lebenserwartung erreichen. Bei letzteren liegt das mittlere Erkrankungsalter mit 63 Jahren um 20 Jahre höher als bei den Patienten mit einem Transitionalzellkarzinom.
Lokalrezidive entwickelten sich bei 20 % der kurativ bestrahlten Patienten. Sie entstanden vorwiegend an der Schädelbasis, am Rachendach und im Bereich der Choanen.
Im dritten Teil der Arbeit werden 11 Bestrahlungspläne nach folgenden Kriterien diskutiert:

a) keine Unterdosierung im Zielvolumen
b) gleichmäßige Belegung des Zielvolumens mit Strahlen
c) Schonung der Risikogebiete
d) zuverlässige Realisierbarkeit

Die Bestrahlungsanordnung mit ultraharten Photonen (42 MeV Bremsstrahlen) über parallel opponierende Felder erfüllte die Anforderungen am besten.

Obwohl auf umfangreiche statistische Behandlung des vorliegenden Datenmaterials bewußt verzichtet wurde, sind auch die zur Anwendung gekommenen Verfahren mit prinzipiellen Mängeln behaftet, nämlich:

1) der Nichtzufälligkeit eines Patientenkollektivs einer Klinik (82a) und
2) den für statistische Verfahren zu kleinen Grundgesamtheiten. (Das Gesetz der großen Zahlen gilt leider erst bei großen Zahlen!)

Literatur

1) ALONSO - FINN: Physik III, Quantenphysik und Statistische Physik
Inter European Editions, Amsterdam 1974

2) ALTH, G., H. KOLBABEK, K. BRENNIG, J. SCHWERTH: Bericht über 40 Jahre Strahlentherapie des Epipharynxcarcinoms
Strahlentherapie 151: (1976) S. 399

3) ANDREWS, J.R.: Dose - time relationship in cancer radiotherapy
Am. J. Roentgenol. 93: (1965) p. 54

4) ANGELAKIS, P., G. PONTIFIX: A modification of the radiotherapeutic technique for nasopharyngeal carcinoma
Br. J. Radiol. 46: (1973) p. 318

5) ARLEN, M., H. WANEBO, O. GUERRA, N. HIGINBOTHAM, A. HUVOS, TH. MILLER: Osseous metastasis: Its relationship to primary carcinoma of the head and neck
Am. J. Surg. 128: (1974) p. 568

6) BAGSHAW, M.A., R.W. THOMPSON: Elective irradiation of the neck in patients with primary carcinoma of the head and neck
Jama 217: (1971) p. 456

7) BALLANTYNE, A.J.: Late sequelae of radiation therapy in cancer of the head and neck with particular reference to the nasopharynx
Am. J. Surg. 130: (1975) p. 433

8) BECKER, W.: Karzinomserie: Das Nasopharynx - Karzinom
Deutsches Ärzteblatt 39: (1977) S. 2319

9) BEDWINEK, J.M. L.J. SHUKOVSKY, G.H. FLETCHER, T.E. DALEY: Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy of squamous cell carcinomas of the oral cavity and nasopharynx
Radiology 119: (1976) p. 665

10) BERDAL, P., E. POPPE: Malignant tumors of the nasopharynx-preliminary results of treatment with high energy roentgen rays (31 MeV betatron)
Acta Radiol. 58: (1962) p. 241

11) BERGE, G., A. BRUN, C.H. HAKAUSSON, M. LINDGREN, U.B. NORDBERG: Sensivity to irradiation of the brain stem,irradiation myelitis in treatment of a nasopharyngeal carcinoma
Cancer 33: (1974) p. 1263

12) BERGER, G., G.H. FLETCHER, R.D. LINDBERG, R.H. JESSE: Elective irradiation of the neck lymphatics for squamous cell carcinoma of the nasopharynx and oropharynx
Am. J. Roentgenol. 111: (1971) p. 66

13) BERTELSEN, K., A.P. ANDERSEN, O. ELBROND, C. LUND: Malignant Tumors of the nasopharynx
Acta Radiol. (Ther.) 14: (1975) p. 177

14) BLOOM, S.M.: Cancer of the nasopharynx, with special reference to the significance of histopathology
Laryngoscope (St. Louis) 71: (1961) p. 1207

15) BLOOM, S.M.: Cancer of the nasopharynx: A study of ninety cases
J. Sinai Hosp. 36: ;1969) p. 227

16) BOHNDORF, W., W. KAMSKI: Tumoren des Nasopharynx: Ergebnisse nach Telekobalt
Strahlentherapie 146: (1973) S. 377

17) BOHORQUEZ, J.F.: The influence of the relationship "local tumor extent time" upon the evolution of tumors of the nasopharynx
Am. J. Roentgenol. 105: (1969) p. 536

18) BOHORQUEZ, J.F.: Factors that modify the radioresponse of cancer of the nasopharynx
Am. J. Roentgenol. 126: (1976) p. 863

19) BRANDS, T., H. FRÖSSLER: Bestrahlungen im Augenbereich
Klinische Monatsblätter Augenheilkunde 164: (1974) S. 340

20) BRILL, A.H., M.M. MARTIN, F.H. SLAUGHTER, W.C. CONSTABLE: Postoperative and postradiotherapeutic serous otitis media
Arch. Otolaryngol. 99: (1974) p. 406

21) BRONSTEIN, I.N., K.A. SEMENDJAJEW: Taschenbuch der Mathematik
Harri Deutsch, Zürich-Frankfurt-Thun, 17. Aufl. (1977) S. 521

22) BROWN, T.M., C.W. HEALTH, R.M. LANG, S.K. LEE, B.W. WHALLEY: Nasopharyngeal cancer in Bermuda
Cancer 37: (1976) p. 1464

23) BURCH, P.R.J.: Survival from malignant disease in: The biology of cancer, a new approach, MTP Press LTD (1976) p. 370

24) BURNS, R.J., A.N. JONES, J.S. ROBERTSON: Pathology of radiation myelopathy
J. Neurol. Neurosurg. Psych. 35: (1972) p. 888

25) CHAN, R.C., C.J. SHUKOWSKY: Effects of radiation on the eye
Radiology 120: (1976) p. 673

26) CHEN, T.Y., J. WEBSTER: Oral monilia, study on patients with head and neck cancer during radiotherapy
Cancer 34: (1974) p. 246

27) CHOA, G.: Nasopharyngeal cancer
J. Laryngol. Otol. 88: (1974) p. 145

28) CREELY, J.J., G.D. LYONS, M.L. TRAIL: Cancer of the nasopharynx: A review of 114 cases
South Med. J. 66: (1973) p. 405

29) CUNDY, R.L., J. SANDO, W.G. HEMENWAY: Middle ear extension of nasopharyngeal carcinoma via Eustachian tube
Arch. Otolaryngol. 98: (1973) p. 131

30) DAWES, J.D.K., D.G. HARDNESS, H.F. MARSHALL, P.J. van MIERT: Malignant disease of the nasopharynx
J. Laryngol 81: (1969) p. 311

31) DOKUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl. (1968) S. 85

32) ENEROTH, C.M., C.O. HENRIKSON, P.A. JAKOBSON: The effect of irradiation in high dose on parotid glands
Acta Otolaryng. 71: (1971) p. 349

33) ENEROTH, C.M., C.O. HENRIKSON, P.A. JAKOBSON: Pre-irradiation qualities of a parotid gland predicting the grade of functional disturbance by radiotherapy
Acta Otolaryng. 74: (1972) p. 436

34) FELIX, R., H. ZWICKER, P. THURN: Zur Halsmarkbelastung bei perkutaner Bestrahlung der zervikalen Lymphknoten mit Kobalt-60-Teletherapie
Strahlentherapie 144: (1972) S. 164

35) FERNANDEZ, C.H., A. CANGIER, N.A. SAAMAN, R. RIVERA: Nasopharyngeal carcinoma in children
Cancer 37: (1976) p. 2787

36) FLETCHER, G.H., R.R. MILLION: Malignant tumors of the nasopharynx
Am. J. Roentgenol. 93,1: (1976) p. 44

37) FLETCHER, G.H.: Clinical dose - response curve of human malignant epithelial tumors
Br. J. Radiol. 46: (1973) p. 1

38) FROMMHOLD, H., F. GAUWERKY: Zur Strahlenbehandlung der Epipharynxtumoren
Strahlentherapie 144: (1972) S. 509

39) FU, Y.S., K.H. PERZIN: Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinus, and nasopharynx
Cancer: 37 (1976) p. 364 and 2912

40) GABRIEL - JÜRGENS, P., H. GREMMEL, H. WENDHAUSEN: Die Entwicklung und Anwendung der Nominal Standard Dose für die Toleranzdosis des gesunden Gewebes in der Strahlentherapie
Strahlentherapie 151: (1976) S. 99

41) GAUWERKY, F., H. FROMMHOD: Zur Strahlentherapie der Epipharynxtumoren, II. Mitteilung
Strahlentherapie 146: (1973) S. 125

42) van de GEIJN, J.: Backgrounds of computer - assisted treatment planing in radiotherapy
Radiology 15, (1975) p. 224

43) GOLLIN, F.F., R.O. JOHNSON: Preirradiation 5 - Fluoruracil infusion in advanced head and neck carcinoma
Cancer 27: (1971) p. 68

44) GOLLIN, F.F., F.J. AUSFIELD, J.H. BRANDENBURG, G. RAMIREZ, H. VERMUD: Combined therapy in advanced head and neck cancer: A randomized study
Am. J. Roentgenol. 114: (1972) p. 83

45) GLANZMANN, C., H.G. ABERLE, W. HORST: Ergebnisse der Strahlentherapie von Nasopharynxkarzinomen
Strahlentherapie 152: (1976) S. 310

46) HARE, H.F., Q.E. CREWS: Nasopharyngeal tumors: three to five year survivals
Am. J. Roentgenol. 89: (1963) p. 35

47) HOPPE, R.T., D.R. GOFFINT, M.A. BAGSHAW: Carcinoma of Nasopharynx: Eighteen years experience with megavoltage radiation therapy
Cancer 37: (1976) p. 2605

48) HUG, O.: Medizinische Strahlenkunde
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York ISBN 3-540-06799-X

49) ISHIDA, Y., Y. HASHIBA, H. KAUDA, T. TANAKA, H. NIIBE: An autopsy case of radiation myelopathy
Acta Path. Jap. 23(2): (1973) p. 385

50) JHANKE, V: Elektronenmikroskopische Befunde am normalen menschlichen Nasenrachenepithel
Laryng. Rhinol. 53: (1974) S. 290

51) JUNG, H.: Intravitale Lymhabflußuntersuchungen von Nasenrachendach beim Menschen
Laryng. Rhinol. 53: (1974) S. 769

52) KÄRCHER, K.H.: Möglichkeiten und Grenzen der Hochenergietherapie bei Geschwülsten im HNO - Bereich
HNO 18: (1970) Heft 10, S. 297

53) KÄRCHER, K.H., G.C. de CERCHI, J. DIMOPOULOS, G. ALTH: Zur Strahlentherapie der Lymphoepitheliome des Epipharynx
Strahlentherapie 142.2: (1971) S. 129

54) KARRER, K.: Erfolgsbeurteilung therapeutischer Maßnahmen bei Patienten mit malignen Tumoren in: Krebsdokumentation und Statistik maligner Tumoren
Schattauer, Stuttgart (1966) S. 325

55) KELLERER, A.M.: Grundlagen der Ellis - Formel
Strahlentherapie 153: (1977) S. 384

56) KITABATAKE, T., H. HINATA, H. INAKOSHI: Conformation radiation therapy for nasopharyngeal tumor
Strahlentherapie 141.3: (1971) S. 300

57) KRAYENBÜHL, H., J.R. RÜTTNER: Röntgenspätschäden des Schläfenhirns nach Hochvoltbestrahlung maligner Tumoren im Epipharynx
Schweiz. med. Wochenschr. 103: (1973) S. 225

58) KROENING, P.M., L.H. DEITERMAN: A table for the normalization of time - dose relationship
Am. J. Roentgenol. 112: (1971) p. 803

59) KUP, W., D. LANGE: Zu den bösartigen Geschwülsten in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Arch. Geschwulstforsch. 34: (1969) S. 62

60) LEDERMAN, M.: Megavoltage advances us the orthovoltage era
Jama 220: (1972) p. 402

61) LEDERMAN, M.: Cancer of the nasopharynx, a study based on 2417 cases with special reference to radiation treatment
J. Laryngol. 81: (1967) p. 151

62) LINDSTRÖM, J., O. HALLEN: Long-term treatment and prognosis of malignant tumors of the nasopharynx
ORL 37: (1975) p. 103

63) LORING, M.F.: Malignant tumors of the nasopharynx
Am. J. Roentgenol. 93: (1965) p. 36

64) MACCOMB, W.S.: Diagnosis and treatment of metastatic cervival cancerous nodes from an unknown primary site
Am. J. Surg. 124: (1972) p. 441

65) MARCIAL, V.A.: Split-course radiation therapy project
Cancer 29: (1972) p. 1463

66) MATZ, G.J., G.H. CONNER: Nasopharyngeal cancer
Laryngoscope (St. Louis) 78: (1968) p. 1763

67) McCALLUM, D.: Carcinoma of the nasopharynx
J. Laryngol. Otol. 88: (1974) p. 843

68) MEYER, J.E., C.C. WANG: Carcinoma of the nasopharynx, factors influencing results of therapy
Radiology 100: (1971) p. 385

69) MILLION, R.R., G.H. FLETCHER, R.H. JESSE: Evalution of elective irradiation of neck for squamous cell carcinoma of nasopharynx, tonsillar fossa and base of tongue
Radiology 80: (1963) p. 973

70) MILLION, R.R.: Management of neck node metastases
Jama 220: (1972) p. 402

71) MINNIGERODE, B.: Zur Anatomie und Klinik ophthalmoneurologischer Initialsymptome der Nasenrachenmalignome
HNO (Berl.) 15: (1967) S. 109

72) MOENCH, H.C., T.L. PHILIPS: Carcinoma of nasopharynx: Review of 146 patients with emphasis on radiation dose and time factors
South. Med. J. 66: (1973) p. 405

73) MORETTI, J.A., Sensori-neural hearing loss following radiotherapy to the nasopharynx
Laryngoscope 86: (1976) p. 598

74) NACHTIGALL, D.: Physikalische Grundlagen für Dosimetrie und Strahlenschutz
Verlag Karl Thiemig KG, München 1970

75) NEVO, S., W. MEYER, M. ALTMAN: Carcinoma of nasopharynx in twins
Cancer 28: (1971) p. 807

76) NOVOTNY, J., M.S. TARAKANATH: Radiation protection of the patient during radiotherapy
Strahlentherapie 152: (1976) S. 191

77) OKEDA, R., T. SHIBATA: Radiation encephalopathy - an autopsy case and some comments on the pathogenesis of delayed radionecrosis of central nervous system
Acta Path. Jap. 23: (1973) p. 867

78) PAPAVASILIOU, C.G.: Intrathoracic spread of nasopharyngeal cancer
Cancer (Philad.) 21: (1968) p. 940

79) PEREZ, C., L.V. ACKERMANN, W.B. MILL, J.H. OGURA, W.E. POWERS:
Cancer of nasopharynx, factors influencing prognosis
Cancer (Pilad.) 24: (1969) p. 1

80) PRIESCHING, A., P. KAISER, R. KOLB: Zum Beurteilungskriterium "Überlebenszeit" in der Tumortherapie - Untersuchungen zum Problem "verlorene Fälle"
Wiener Klinische Wochenschr. 82: (1970) S. 117

81) ROSENTHAL, M.B., I.D. GOLDFINE: Primary and secondary hypothyroidism in nasopharyngeal carcinoma
Jama 236: (1976) p. 159

82) SACHS, L.: Angewandte Statistik
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 5. Aufl. (1978)
a) S. 163, 214, 251
b) S. 316
c) S. 377 ff
d) S. 270, 288 ff

83) SCANLON, P.W., R.E. RHODES, L.B. WOOLNER, K.P. DEVINE, J.D. McBEAN: Cancer of nasopharynx: 142 patients treated in the 11 year period 1950 - 1960
Am. J. Roentgenol. 99: (1967) p. 313

84) SCANLON, P.W.: Split dose radiotherapy
Jama 220: (1972) p. 400

85) SCHMIDT, M.C./ Cancer of nasopharynx
Radiology 78: (1962) p. 751

86) SCHRYVER, de A., L. WACHTMEISTER, J. BARYEL: Ophthalmologic observations on long term survivors after radiotherapy for nasopharyngeal tumor
Acta Radiol. (Ther.) 10: (1971) Stockholm, p. 193

87) SCHWAB, W.: Aktuelle Bemerkungen zur Anwendung des TNM - Systems im Kopf-Hals-Bereich
Laryng. Rhinol. 54: (1975) S. 44

88) SHEED, D.P., C.F. v.ESSEN, H. EISENBERG: Cancer of the nasopharynx in Connecticut 1935 through 1959
Cancer 20: (1967) p. 508

89) STURTON, S.D., W.O. STURTON: Etiology of cancer of the nasopharynx Cancer (Pilad.) 17: (1966) p. 1666

90) SUIT, H.D., M. GOITEIN, J. TEPPER, A.M. KOEHLER, R.A. SCHMIDT, R. SCHNEIDER: Exploratory study of proton radiation therapy using large field techniques and fractionated dose schedules cancer 35: (1975) p. 1646

91) TÖNDURY, G.: Angewandte und topographische Anatomie
G. Thieme Verlag Stuttgart (1970) 4. Auflage

92) UNGER, J.D., G.F. UNGER, D. NORA: Carotid fistula, presenting as a nasopharyngeal mass
Am. J. Roentgenol. 106: (1969) p. 376

93) URDANETA, N., J.J. FISCHER, R. VERA, E. GUTIERREZ: Cancer of nasopharynx: Review of 43 cases treated with supervoltage radiation therapy
Cancer 37: (1976) p. 1707

94) VAETH, J.M.: Nasopharyngeal malignant tumors: 82 consecutive patients treated in a period of twenty-two years
Radiology 74: (1960) p. 364

95) VAETH, J.M.: Adenocarcinoma of naopharynx
Radiology 84: (1965) p. 409

96) WANG, C.C., J.B. LITTLE, M.F. SCHULZ: Cancer of the nasopharynx
Cancer 15: (1962) p. 921

97) WANG, C.C., J.E. MEYER: Radiotherapeutic mangement of carcinoma of the nasopharynx: An analysis of 170 patients
Cancer 28: (1971) p. 566

98) WANG, C.C.: Curative radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx
Bull. N.Y. Acad. Med. 50: (1974) p. 1001

99) WANNENMACHER, W.: Spezielle Strahlentherapie der malignen Tumoren: Nasopharynx - Mesopharynx
in E. SCHERER: Strahlentherapie Springer-Verlag

100) WATERHOUSE, J.: Cancer incidences in five continents, Vol. 3 I.A.R.C. Scientific Publications No.15 International Agency for Research on Cancer: Lyon (1976)

101) WERTH, P.: Die bösartigen Geschwülste im HNO-Bereich: Retrospektive Analyse des Krankenguts der HNO-Klinik Aachen aus den Jahren 1955 - 1969 sowie Erstellung eines merkmalorientierten Krankenformulares,Dissertation, genehmigt von der medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen (1973)

102) WIELAND, C., U. HYMMEN, H. SCHEURLEN: Vergleich der klinischen Ergebnisse nach unterschiedlichen Bestrahlungsrhythmen mit Kobalt-60-Teletherapie von malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich
Strahlentherapie 144: (1972) S. 287

103) WIZENBERG, M.J., F.G. BLOEDORN, S. WEINER, J. GRACIA: Treatment of lymphnode metastases in head and neck cancer, a radiotherapeutic approach
Cancer 15: (1962) p. 1455

104) YEH, S.: A histological classification of carcinomas of the nasopharynx with a critical review as to the existence of lymphoepitheliomas
Cancer 15: (1962) p. 895

105) YEH, S., E.V. COWDRY: Infuence of malignant tumors in Chiniese, especially in Formosa
Cancer 7: (1954) p. 425

106) ZEHM, S.: Geschwülste des Nasenrachens
in: R. LINK: Obere und untere Luftwege II; G. Thieme Verlag Stuttgart (1977) S. 23.16

Herrn Professor Dr. med Hermann FROMMHOLD danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die freundliche Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Diplominformatiker Sven MÜLLER danke ich für die zahlreichen Gespräche, die der Auswahl und Anwendung der statistischen Verfahren vorausgingen.

Herrn Diplomphysiker Dr. rer. nat. Peter BARWIG von der Radiologischen Klinik der Universität Bonn danke ich für seine Unterstützung bei der Überprüfung meiner Bestrahlungspläne. Mit Hilfe des T P S - Planungssystems (Firma Philips) brachte er das Isodosenprogramm von J. van de GEIJN (42) zur Ausführung.

Frau Angelika RAUSCH bin ich für ihre aufopferungsvolle Hilfe bei der Erstellung des Manusskripts dankbar.

L E B E N S L A U F

Am 14. Mai 1951 wurde ich als Sohn des Schlossers Josef Leipner und seiner Ehefrau Elfriede in Drevenack geboren.
Ostern 1957 wurde ich in die Volksschule Drevenack eingeschult. Ab Ostern 1962 besuchte ich das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Dinslaken. Die Reifeprüfung legte ich im Mai 1971 am mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasium, Landschulheim Schloß Hagerhof, in Bad Honnef ab.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich mit dem Studium der Physik an der Universität Dortmund. Zum Wintersemester 1973/74 wurde ich an der Universität Kiel zum Medizinstudium zugelassen.
Die Ärztliche Vorprüfung legte ich im Oktober 1975 an der Universität Bonn ab.
Im Oktober 1979 bestand ich in Bonn den 3. Teil der Ärztlichen Prüfung.
Im Dezember 1979 habe ich eine einjährige Assistentenstelle am Pathologischen Institut der Universität Bonn angetreten.